

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
November 07, 2002 (07.11.2002)

(10) International Publication Number
WO 02/088096 A1

(51) International Patent Classification⁷:
C07D 243/00, 409/04, 405/04, 413/04, A61K 31/55,
C07D 409/04// (C07D 333/00, 243:00)

(74) Agents: TEZIER HERMAN, Béatrice; Becker et
Associates, 35, rue des Mathurins, F-75008 Paris (FR).

(21) International Application Number:
PCT/FR02/01428

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(22) International Filing Date:
April 25, 2002 (25.04.2002)

(25) Filing Language: French

(26) Publication Language: French

(30) Priority Data:
01/05648 April 26, 2001 (26.04.2001) FR

(71) Applicant (for all designated States except US):
NEURO3D [FR/FR]; 12, allée Nathan Katz, F-68100
Mulhouse (FR). UNIVERSITE LOUIS PASTEUR
[FR/FR]; 4, rue Blaise Pascal, F-67000 Strasbourg
(FR).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only):
BOURGUIGNON, Jean-Jacques [FR/FR]; 14, rue de
Bruhly, F-67150 Hipsheim (FR). LAGOUGE, Yan
[FR/FR]; 16, cite Spach, F-67000 Strasbourg (FR).
LUGNIER, Clair [FR/FR]; 37, rue d'Ypres, F-67000
Strasbourg (FR).

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, CH,
CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
SE, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under rule 4.17:

- regarding the status of the inventor (rule 4.17.iv) for the
US only

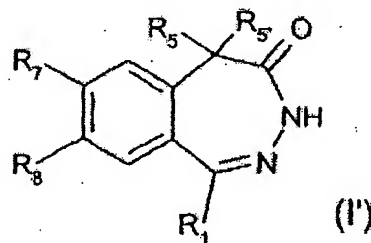
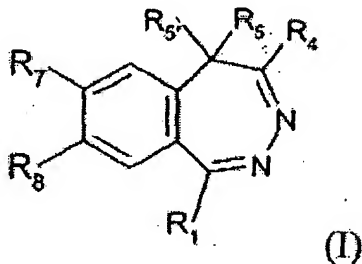
Published:

- with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to
the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations"
appearing at the beginning of each regular issue of the PCT
Gazette.

(54) Title: COMPOUNDS INHIBITING CYCLIC NUCLEOTIDE PHOSPHODIESTERASES,
PREPARATION AND USES THEREOF

(57) Abstract: The invention relates to novel 2,3-benzodiazepine derivatives and uses of the same in the
field of therapy. The invention also concerns methods for preparing the same and novel synthesis
intermediates. The compounds of the invention correspond more particularly to General Formula (I) or
(I').



Cyclic nucleotide phosphodiesterases inhibiting compounds, preparation and uses

The invention relates novel derivatives of the 2,3-benzodiazepine type and applications for the same in field of therapy. It also relates processes for preparation of the same and novel synthesis intermediates.

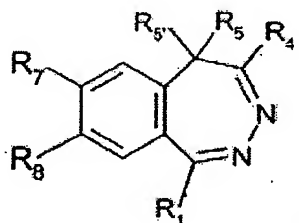
The compounds for which synthesis is described in the present invention are novel and have highly advantageous pharmacological properties: they inhibit cyclic nucleotide phosphodiesterases and particularly Type IV AMPc-phosphodiesterase (PDE4), and thus have highly advantageous therapeutic applications.

The functions of the most tissues are modulated by endogenous substances (hormones, transmitters, etc) or exogenous substances. The biological effects of some of these substances are transmitted at the intracellular level by enzymatic effectors, such as adenylate cyclase or guanylate cyclase. Stimulation of these enzymes results in an increase in levels of intracellular cyclic AMP (AMPc) or cyclic GMP (GMPc), which are second messengers involved in the regulation of many cellular activities. These cyclic nucleotides are degraded by a family of enzymes, the phosphodiesterases (PDEs), which are divided into at least 7 groups. One of these is PDE4, which is present in many tissues (heart, brain, vascular or tracheo-bronchial smooth muscle, etc.) and specifically hydrolyzes cyclic AMP.

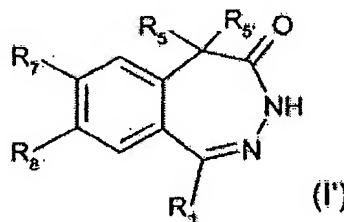
By slowing down the degradation of cyclic AMP, PDE4 inhibitors increase or maintain AMPc levels in cells, and are notably used in the treatment of inflammatory diseases or tracheo-bronchial smooth musculature pathologies, by combining an anti-inflammatory effect with smooth muscle relaxation.

The applicant has now demonstrated that certain 2,3-benzodiazepines or benzodiazepin-4-ones are effective as cyclic nucleotide phosphodiesterases inhibitors, and in particular PDE4 inhibitors. The invention also describes novel compounds having a potent PDE4 inhibiting activity, and preferably having an excellent selectivity profile with regard to the other PDE isomers, and in particular having a weak action on PDE3. Moreover, the preferred compounds according to the invention have anti-inflammatory properties and/or significant central [nervous system] effects (anticonvulsive, anxiolytic, sedative, antidepressant), and are advantageously free of hypotensive or emetic effects.

More particularly, the invention has as its object compounds represented by general formula (I) or (I')



(I)



(I')

wherein:

- R₁ is a (C₁-C₆) alkyl group, (C₃-C₆) cycloalkyl group, (C₆-C₁₈) aryl group, (C₆-C₁₈)aryl(C₁-C₄)alkyl group, (C₁-C₆)alkyl(C₆-C₁₈)aryl group, or (C₅-C₁₈) heteroaryl group having 1 to 3 heteroatoms, or a OR₂, SR₂ or NR₂R₃ group wherein: (i) R₂ and R₃, independently of each other, are chosen from a hydrogen atom, a (C₁-C₆) alkyl

group, (C₃-C₆)cycloalkyl(C₆-C₁₂)aryl group, or (C₅-C₁₂) heteroaryl group having 1 to 3 heteroatoms; or (ii) R₂ and R₃ together form a straight or branched hydrocarbon chain having 2 to 6 carbon atoms, optionally comprising one or more double bonds and/or optionally being interrupted by a nitrogen, sulfur or oxygen atom;

- R₄ is a halogen atom or a (C₁-C₆) alkyl, (C₂-C₆) alkenyl, (C₂-C₆) alkynyl or phenyl group or an OR₂, SR₂ or NR₂R₃ group wherein R₂ and R₃ are as defined above;

- R₅ and R_{5'}, independently of each other, are chosen from a hydrogen atom, a (C₁-C₆) alkyl group, a phenyl group, substituted phenyl group or substituted or unsubstituted (C₁-C₆) alkylphenyl group or, R₅ and R_{5'} together form a straight or branched hydrocarbon chain having 2 to 6 carbon atoms, optionally comprising one or more double bonds and/or optionally interrupted by an oxygen sulfur or nitrogen atom;

- R₇ and R₈, independently one of the other, are selected from a hydrogen atom and an OR₂, R₂ group being as defined above,

the alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, alkenyl and alkynyl groups and the hydrocarbon chain defined above optionally being substituted by one or more substituents; which may be the same or different, and are preferably selected from a halogen atom, an OH, =O, NO₂, NH₂, CN, COOH, or CF₃ group, a (C₁-C₆) alkoxy group or an NHCOR₂ or CONR₂R₃ group, wherein R₂ and R₃ are as defined above,

for the preparation of a pharmaceutical composition intended for the inhibition of a cyclic nucleotide phosphodiesterase, and in particular phosphodiesterase 4 (PDE4). More specifically, the invention relates to the use of the foregoing compounds for the treatment of pathologies involving deregulation of intracellular cyclic AMP levels.

The invention is also directed to novel compounds according to General Formula (I) or (I') such as defined below.

The invention also relates to pharmaceutical compositions comprising one or more compounds such as defined above and a pharmaceutically acceptable vehicle or an excipient.

According to the invention, the term "alkyl" indicates a straight or branched hydrocarbon radical advantageously having from 1 to 6 carbon atoms, such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, *tert*-butyl, pentyl, neopentyl, or n-hexyl. C₁-C₄ groups are preferred. The alkyl groups may be substituted by an aryl group such as defined hereinafter, in which case it is referred to as an arylalkyl group. Examples of arylalkyl groups are, in particular, benzyl and phenethyl.

The term "cycloalkyl" indicates a cyclic hydrocarbon system, which may advantageously comprise 3 to 6 carbon atoms and be mono- or poly-cyclic. Particular examples include cyclopropyl and cyclohexyl groups. "Aryl" groups are mono-, bi- or tri-cyclic aromatic hydrocarbon systems, and preferably monocyclic or bicyclic aromatic hydrocarbons comprising from 6 to 18 carbon atoms, and more preferably 6 carbon atoms. Examples include phenyl, naphthyl and biphenyl groups.

"Heteroaryl" groups indicate hydrocarbon systems, which may or may not be aromatic, comprising one or more cyclic heteroatoms. These are preferably cyclic aromatic hydrocarbon systems comprising from 5 to 18 carbon atoms and one or more cyclic heteroatoms, and in particular from 1 to 4 cyclic heteroatoms chosen from N, O or S.

Preferred heteroaryls include in particular benzothienyl, benzofuryl, pyrrolidinyl, morpholino, thiazolyl, thienyl, furyl, pyranyl, pyrrolyl, 2H-pyrrolyl, imidazolyl, benzimidazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl et indolyl groups.

The aryl and heteroaryl groups can be substituted by an alkyl, alkenyl or alkynyl group such as defined above. In this case, an aryl or a heteroaryl substituted by an alkyl group is called an alkylaryl. Particular examples of alkylaryl groups are tolyl, methyl and xylyl. In this case, an aryl or a heteroaryl substituted by an alkenyl group is called an alkenylaryl. Particular examples of alkenylaryl groups are cinnamyl groups. In this case, an aryl or a heteroaryl substituted by an alkynyl is called an alkynylaryl group.

"Alkenyl" groups are straight or branched hydrocarbon radicals comprising one or more double bonds. They advantageously comprise from 2 to 6 carbon atoms and, preferably, 1 or 2 double bonds. The alkenyl groups can be substituted by an aryl group such as defined above, in which case this is called a arylalkenyl group.

"Alkynyl" groups are straight or branched hydrocarbon radicals comprising one or more triple bonds. They advantageously comprise from 2 to 6 carbon atoms and, preferably, 1 or 2 double bonds. The alkynyl groups can be substituted by an aryl group such as defined above, in which case this is called an arylalkynyl group.

"Alkoxy" groups correspond to the alkyl and cycloalkyl groups defined above linked to the nucleus by way of an -O- (ether) bond. Methoxy and ethoxy groups are especially preferred.

"Halogen" means an iodine, bromine, chlorine or fluorine atom.

"Heteroatom" means an atom chosen from O, N and S.

More particularly, the invention is directed to compounds of General Formula (I) or (I') such as defined above in which R_4 , R_5 , R_5' , R_7 and R_8 are as defined above and R_1 is a (C_1 - C_6) alkyl group, (C_3 - C_6) cycloalkyl group, (C_1 - C_6)alkyl(C_6 - C_{18})aryl group or (C_5 - C_{18}) heteroaryl group comprising 1 to 3 heteroatoms, or an OR_2 , SR_2 or NR_2R_3 group wherein: (i) R_2 et R_3 , independently of each other, are chosen from a (C_1 - C_6) alkyl group, a (C_3 - C_6)cycloalkyl(C_6 - C_{12})aryl group, or a (C_5 - C_{12}) heteroaryl group having 1 to 3 heteroatoms; or (ii) R_2 et R_3 together form a straight or branched hydrocarbon chain of 2 to 6 carbon atoms, optionally comprising one or more double bonds and/or optionally being interrupted by a nitrogen, sulfur or oxygen atom.

Thus, the invention is more particularly directed to compounds of General Formula (I) or (I') such as defined above, in which R_1 , R_4 , R_5 , R_5' , R_7 and R_8 are such as defined above, excluding compounds wherein:

- R_1 represents the group 3,4-dimethoxyphenyl, R_4 represents methyl, R_5 represents ethyl, R_5' represents hydrogen and R_7 and R_8 represent methoxy;
- R_1 represents the group 4-aminophenyl, R_4 represents methyl, R_5 and R_5' represent hydrogen and R_7 and R_8 represent methoxy;
- R_1 represents the group 3-chlorophenyl, R_4 represents methyl, R_5 and R_5' represent hydrogen and R_7 and R_8 represent methoxy

The invention is also directed to compounds of General Formula (I) or (I') such as defined above, excluding compounds of Formula (I) wherein R_5 represents a substituted (C_1 - C_6) alkyl or phenyl radical and R_5' represents a hydrogen atom, and excluding compounds according to Formula (I) wherein R_5 and R_5' simultaneously represent a hydrogen atom, in particular wherein R_7 and R_8 represent a methoxy group and R_1 represents a diethoxyphenyl group or 3-chlorophenyl.

The invention is also directed to compounds according to General Formula (I) wherein

R₁, R₄, R₅, R₅', R₇ and R₈ are as defined above, provided R₄ does not represent methyl.

The invention is also directed to compounds of General Formula (I) wherein R₁, R₅, R₅', R₇ and R₈ are as defined above and R₄ is an halogen atom a (C₂-C₆) alkenyl, (C₂-C₆) alkynyl or phenyl group or an OR₂, SR₂ or NR₂R₃ group wherein R₂ and R₃ are as defined above.

The invention is moreover directed to compounds according to General Formula (I) or (I') wherein R₄, R₅, R₅', R₇ and R₈ are as defined above and R₁ is: (i) a (C₁-C₆) alkyl group, (C₃-C₆) cycloalkyl group or (C₅-C₁₂) heteroaryl group comprising 1 to 3 heteroatoms; or (ii) an OR₂, SR₂ or NR₂R₃ group wherein R₂ and R₃ are as defined above.

Preferred are compounds of General Formula (I) above wherein R₄ is selected from an halogen atom and preferably chlorine, a (C₂-C₆) alkynyl group, and a NR₂R₃ group wherein: (i) R₂ and R₃, independently of each other, are selected from a hydrogen atom, a (C₁-C₆) alkyl or (C₁-C₆) hydroxyalkyl group; or (ii) R₂ and R₃ together form a chain with the formula -(CH₂)_m(O)_n-(CH₂)₂- wherein m is an integer from 2 to 3 and n is equal to 0 or 1.

In a particular mode of embodiment of the invention, R₄ represents the NR₂R₃ group wherein: (i) R₂ represents a hydrogen atom and R₃ is selected from a (C₁-C₆) alkyl group and a (C₁-C₆) hydroxyalkyl group; or (ii) R₂ and R₃ together form a chain with the formula -(CH₂)_m(O)_n-(CH₂)₂-, wherein m is an integer from 2 to 3, preferably equal to 2, and n is equal to 0 or 1. A particular group comprises compounds wherein R₄ represents the NR₂R₃ group, R₂ and R₃ each representing a (C₁-C₆) alkyl group.

In a particular mode of embodiment of the invention, the compounds of Formula (I') are as defined above and R₁ is a substituted phenyl group or an optionally substituted naphthyl group.

According to another mode of embodiment of the invention, the compounds of General Formula (I) or (I') are as defined above and R₁ is a (C₆-C₁₈) aryl group, and preferably an unsubstituted phenyl group.

Another preferred group includes the compounds of General Formula (I) or (I') as defined above, wherein R₁ is a heteroaryl group, which may or may not be substituted. Such compounds present a particularly marked phosphodiesterase inhibiting action.

Another particularly preferred group is constituted by the compounds of General Formula (I) or (I') as defined above, wherein R₇ and R₈ represent an ethoxy group, with the exception of the compound 1-(2-chlorophényl)-4-methyl-7,8-diethoxy-5H 2,3-benzodiazepine. As shown in the examples, such compounds present a particularly marked phosphodiesterase inhibiting action.

Within this framework, the preferred compounds of Formula (I) are those for which of Formula (I) [*sic*] wherein R₄ and R₅ represent a hydrogen atom or a (C₁-C₆) alkyl radical, R₄ and R₅ not simultaneously being an hydrogen atom, and R₅ advantageously representing a (C₁-C₆) alkyl radical.

Particular compounds are the compounds of General Formula (I) wherein R₁ is an unsubstituted phenyl group, R₄ is a halogen, a (C₂-C₆) alkyl group or a (C₂-C₆) alkynyl group, or an NR₂R₃ group wherein: (i) R₂ and R₃, independently of each other, are selected from a hydrogen atom or a (C₁-C₆) alkyl group; or (ii) R₂ and R₃ together form a (CH₂)_n group, n being a whole number between 3 and 6 inclusively, or a (CH₂)₂O(CH₂)₂ group, R₅ and R₅' are [each] a hydrogen atom and R₇ and R₈ [each] represent an OMe group.

Other particularly advantageous compounds are compounds of General Formula (I)

or (I') wherein R₁ is a heteroaryl group, R₇ and R₈ [each] represent an ethoxy group, and R₄, R₅ and R_{5'} [sic] are as defined above. Preferably, R₄ is a (C₁-C₃) alkyl group, R₅ is a hydrogen atom or a (C₁-C₃) alkyl group, and R_{5'} is a hydrogen atom.

In general, the compounds of Formula (I) or (I') presenting the best activities are those wherein:

- R₁ is a substituted phenyl group (in particular 4-chlorophenyl, fluorophenyl, bromophenyl, hydroxyphenyl or methoxyphenyl), 2-benzo[b]thienyl, 4-(2-furyl)phenyl, 2-naphtyl, 4-biphenyl, cinnamyl, and/or
- R₄ is a (C₁-C₆) alkyl or (C₂-C₆) alkynyl group, or a SH or OH group, in particular (C₁-C₃) alkyl group, and especially methyl or ethyl; and/or
- R₅ and R_{5'} are [each] a hydrogen atom and/or
- R₅ is a (C₁-C₃) alkyl group, in particular ethyl or propyl, and R_{5'} is a hydrogen atom, and/or
- R₇ and R₈ [each] represent a methoxy or ethoxy group, and preferably an ethoxy group.

Particularly preferred compounds are as follows:

- Tofisopam, Girisopam, Nerisopam,
- 7,8-dimethoxy-1-(2-naphthyl)-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-one,
- 1-(4-chlorophenyl)-7,8-dimethoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-one,
- 7,8-dimethoxy-1-[(4-phenyl)phenyl]-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-one,
- 1-(5-chloro-2-naphtyl)-7,8-dimethoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-one,
- 1-(2-benzo[b]thienyl)-7,8-dimethoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-one,
- 1-(3-chlorophenyl)-7,8-diethoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-one,
- 1-(benzo[b]thienyl)-7,8-diethoxy-5-ethyl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-one,
- 7,8-dimethoxy-1-[(3-phenyl)phenyl]-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-one,
- 1-(benzo[b]thienyl)-7,8-diethoxy-5-ethyl-4-methyl-5H-2,3-benzodiazepine,
- 1-(benzo[b]thienyl)-7,8-diethoxy-4-methyl-5H-2,3-benzodiazepine,
- 1-(2-benzo[b]thienyl)-7,8-diethoxy-5-n-propyl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-one,
- 1-(cinnamyl)-7,8-diethoxy-5-ethyl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-one,
- 7,8-diethoxy-5-ethyl-1-(2-fluorophenyl)-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-one,
- 1-(2-chlorophenyl)-7,8-diethoxy-5-ethyl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-one,
- 7,8-diethoxy-5-ethyl-1-(2-hydroxyphenyl)-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-one,
- 7,8-diethoxy-5-ethyl-1-(2-methoxyphenyl)-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-one,
- 1-(2-benzo[b]thienyl)-7,8-diethoxy-4-methyl-5-n-propyl-5H-2,3-benzodiazepine, -1-(cinnamyl)
- 7,8-diethoxy-5-ethyl-4-methyl-5H-2,3-benzodiazepine
- 7,8-diethoxy-5-ethyl-1-(2-fluorophenyl)-4-methyl-5H-2,3-benzodiazepine
- 1-(2-chlorophenyl)-7,8-diethoxy-5-ethyl-4-methyl-5H-2,3-benzodiazepine
- 7,8-diethoxy-5-ethyl-1-(2-hydroxyphenyl)-4-methyl-5H-2,3-benzodiazepine
- 7,8-diethoxy-5-ethyl-1-(2-methoxyphenyl)-4-methyl-5H-2,3-benzodiazepine

Others specific compounds according to the invention are the following:

- 7,8-dimethoxy-1-phenyl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-one,
- 1-(3-chlorophenyl)-7,8-dimethoxy-4-methyl-5H-2,3-benzodiazepine,
- 7,8-dimethoxy-4-methylamino-1-phenyl-5H-2,3-benzodiazepine,
- 7,8-dimethoxy-1-phenyl-4-(pyrrolidin-1-yl)-5H-2,3-benzodiazepine,

7,8-dimethoxy-4-(*N,N*-dimethylamino)-1-phenyl-5*H*-2,3-benzodiazepine,
 7,8-dimethoxy-1-phenyl-4-*N*-propylamino-5*H*-2,3-benzodiazepine,
 7,8-dimethoxy-4-(1-morpholino)-1-phenyl-5*H*-2,3-benzodiazepine,
 4-(2-hydroxyethylamino)-7,8-dimethoxy-1-phenyl-5*H*-2,3-benzodiazepine,
 4-chloro-7,8-dimethoxy-1-phenyl-5*H*-2,3-benzodiazepine,
 7,8-dimethoxy-1-phenyl-4-(prop-1-ynyl)-5*H*-2,3-benzodiazepine,
 7,8-dimethoxy-1-phenyl-4-*N*-propyl-5*H*-2,3-benzodiazepine,
 4-*n*-butyl-7,8-dimethoxy-1-phenyl-5*H*-2,3-benzodiazepine,
 4-mercapto-7,8-dimethoxy-1-phenyl-5*H*-2,3-benzodiazepine,
 7,8-dimethoxy-5-methyl-1-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazepin-4-one,
 4,7,8-trimethoxy-1-phenyl-5*H*-2,3-benzodiazepine,
 1-benzyl-3,5-dihydro-7,8-dimethoxy-4*H*-2,3-benzodiazepin-4-one,
 7,8-dimethoxy-1-(7-methoxy-2-nathtyl[*sic*])-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazepin-4-one,
 7,8-dimethoxy-4-methyl-1-phenyl-5*H*-2,3-benzodiazepine,
 1-(4-*tert*-butylphenyl)-7,8-dimethoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazepin-4-one,
 1-(2-benzo[*b*]thienyl)-7-methoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazepin-4-one,
 1-(3-chloro-2-benzo[*b*]thienyl)-7,8-dimethoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazepin-4-one,
 ne,
 1-(4-bromophenyl)-7,8-dimethoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazepin-4-one,
 1-(2,4-dichlorophenyl)-7,8-dimethoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazepin-4-one,
 1-(4-iodophenyl)-7,8-dimethoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazepin-4-one,
 1-(3-chlorophenyl)-7,8-dimethoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazepin-4-one,
 1-(5-chloro-2-benzo[*b*]furyl)-7,8-dimethoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazepin-4-one,
 and
 1-(4-bromophenyl)-7,8-dimethoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazepin-4-one.

The compounds of the invention can be in the form of salts, and in particular acid or base addition salts, which are preferably compatible with a pharmaceutical use. Among pharmaceutically acceptable acids, hydrochloric, hydrobromic, sulphuric, phosphoric, acetic, trifluoroacetic, lactic, pyruvic, malonic, succinic, glutaric, fumaric, tartaric, maleic, citric, ascorbic, methane or éthanesulfonic, and camphoric, acids and the like can be cited in a non-limiting manner. Among pharmaceutically acceptable bases, sodium hydroxide, potassium hydroxide, triethylamine, *tert*-butylamine and the like can be cited in a non-limiting manner.

The invention is also directed to a composition which comprises a compound such as defined above and a pharmaceutically acceptable vehicle or excipient.

The compounds or compositions according to the invention can be administered in various manners and in various forms. Thus, they can be injected systemically or orally [*sic*], such as for example intravenously, intramuscularly, subcutaneously, transdermally, intra-arterially, etc., with intravenously, intramuscularly, subcutaneously and orally being preferred. For injections, the compounds are generally prepared in the form of liquid suspensions, which can be injected by means of syringes or drips, for example. In this respect, the compounds are generally dissolved in pharmaceutically compatible saline, physiological, isotonic, buffered solutions, or the like, known to those skilled in the art. Thus, the compositions can contain one or more agents or vehicles chosen from dispersants, solubilizers, stabilizer, preservatives, or the like. Agents or vehicles that may be used in the liquid and/or injectable formulations include in particular methylcellulose, hydroxymethylcellulose, carboxymethylcellulose, polysorbate 80, mannitol, gelatin, lactose, vegetable oils, acacia, and the like.

The compounds can also be administered in the form of gels, oils, tablets, suppositories, powders, gel-capsules, capsules, or the like, optionally by way of

pharmaceutical formulations or devices allowing extended and/or delayed release. For this type of formulation, agents such as cellulose, carbonates or starches are advantageously used. It is understood that the rate and/or the injected dose can be adapted by those skilled in the art according to the patient, the pathology in question, the mode of administration, and the like. Typically, the compounds are administered at dosages ranging between 0.1 mg and 100 mg/kg of body weight, more generally from 0.01 to 10 mg/kg, and typically between 0.1 and 10 mg/kg. Moreover, repeated injections can be performed, if necessary. In addition, in the case of chronic treatments, delayed or sustained release systems may be advantageous.

The compounds according to the invention can act on different cyclic nucleotide phosphodiesterases, notably PDE4 and PDE2, and can also be active against certain sub-types of PDE. Thus, four sub-types of the PDE4 have been identified, referred to as PDE4A-D. The compounds of the invention can present particular biological effects according to the sub-type PDE4 affected. Thus, the compounds of the invention can be (selective) inhibitors of PDE-4A, PDE-4B, PDE-4C and/or PDE4D. Compounds of the invention that inhibit PDE-4B are particularly advantageous for the treatment of depression or psychiatric disorders, for example. Some compounds of the invention present the profile of a PDE2 specific inhibitor and have advantageous therapeutic properties for this same reason.

The PDE4 inhibitor compounds according to the invention are particularly advantageous in the treatment of pathologies involving bronchial inflammation and relaxation, and more particularly asthma and chronic obstructive pulmonary disease, as well as other pathologies such as rhinitis, acute respiratory distress syndrome, allergies, skin disorders, such as dermatitis, psoriasis, rheumatoid arthritis, autoimmune diseases, various sclerosis (an particularly multiple sclerosis), dyskinesias, glomerulonephritis, osteoarthritis, septic shock or AIDS.

The compounds of the invention are also particularly advantageous for the treatment of inflammatory pathologies of the central nervous system, such as, more specifically, for the treatment of a pathology selected from depression, schizophrenia, bipolar disorder, attention deficit disorder, fibromyalgia, epilepsy, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, multiple sclerosis, Lewy body dementia and Crohn's disease.

A particular object of the invention thus resides in the use of compounds such as described hereabove for the preparation of a drug intended for the treatment of disorders of the nervous system, in particular the central nervous system, of a chronic or acute nature.

A more particular object resides in use of compounds as herebefore described for the preparation of a drug intended for the treatment of inflammatory pathologies of the central nervous system (eg. neuroinflammation).

The invention also relates the use of the compounds as anxiolytic, anti-convulsant or sedative agents, or for the treatment of memory disorders or cognitive disorders.

The invention also relates the use of the above compounds for the treatment of neuro-degenerative pathologies.

In the context of the invention, the term treatment denotes either a preventive or a curative treatment, which may be used alone or in combination with other agents or treatments.

Moreover, this can be a treatment for chronic or acute disorders. The present invention is also directed to the use of the compounds described as anti-inflammatory agents, for example for treating osteoporosis or rheumatoid arthritis.

The preferred compounds of the invention advantageously have a potent inhibitory

action on one or more sub-types of PDE4 and/or an action on PDE2. Moreover, the preferred compounds of the invention present an advantageous selectivity profile, and in particular a weak activity with respect to PDE3.

The compounds of the invention can be prepared starting from commercial products, by implementing a combination of chemical reactions known to those skilled in the art.

In this respect, according to a first process, the compounds of General Formula (I) according to the invention, wherein R_4 is other than chlorine, can be obtained starting from a compound of Formula (I) wherein R_4 is a chlorine atom by implementing the following methods:

1. If R_4 in the formula of the end product is an NR_2R_3 group, by reaction with an amine of formula HNR_2R_3 , in a protic solvent at ambient temperature.

Alcohols, and in particular ethanol, can notably be cited as solvents.

2. If R_4 in the formula of the end product is a (C_1-C_6) alkyl group, by reaction with a compound of the formula R_4Li , in an anhydrous solvent at a temperature of between -80 and $-20^\circ C$, and preferably approximately $-78^\circ C$.

Ethers, and in particular THF, can be cited as solvents.

3. If R_4 in the formula of the end product is a (C_1-C_6) alkyl group, by reaction with a compound of the formula 1-alkenylcatecholborane, in the presence of a palladium catalyst, in a solvent of the acetonitrile type, at temperature between 50 and $80^\circ C$, or by catalytic hydrogenation of compounds where R_4 in the formula of the end product is a C_1-C_6 alkynyl group, using a poisoned catalyst.

4. If R_4 in the formula of the end product is a (C_1-C_6) alkyn-1-yl group, by reaction with a compound of the formula R_4H , in the presence of copper iodide, palladium chloride, triphenyl phosphine, and a base, such as triethylamine. Acetonitrile can, in particular, be used as a solvent; the reaction is preferably carried out at ambient temperature.

5. If R_4 in the formula of the end product is a (C_6-C_{12}) aryl group, by reaction with a compound of the formula $R_4B(OH)_2$, potassium phosphate and *tetrakis*(triphenylphosphine) $Pd(0)$, at a temperature of between 80 and $120^\circ C$, and preferably approximately $100^\circ C$.

As a solvent, the use of an aprotic polar solvent, such as DMF is preferred.

6. If R_4 in the formula of the end product is an OR_2 group, by reaction with an alcohol of formula HOR_2 at ambient temperature; [*sic*]

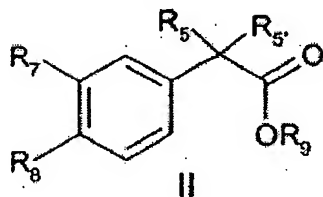
7. If R_4 in the formula of the end product is an SR_2 group, by reaction with a thiol of the formula R_4SH . As a solvent THF can notably be cited.

8. Compounds where R_4 in the formula of the end product is an SH group can be obtained directly by treating compounds in which R_4 is an OH group with Lawesson's reagent.

Compounds of General Formula (I) wherein R_4 represents a chlorine atom can be prepared by reacting a compound of Formula (I') according to the invention with $POCl_3$. This reaction is advantageously carried out in an aprotic polar solvent, such as chloroform, at a temperature of between 90 and $130^\circ C$ for a time of between 0.5 and 1.5 hours under sealed tube conditions, in the presence of an aromatic amine such as dimethylaniline or dimethylaminopyridine.

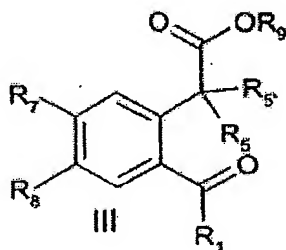
The compounds of General Formula (I') according to the invention can be prepared by a process which comprises the following steps:

a) reacting a compound of General Formula (II)



wherein R_5 , R_5' , R_7 and R_8 are as defined above and R_8 represents a C_1 - C_4 alkyl group, preferably methyl,

with a compound which comprises an acyle group of the formula R_1CO , so as to obtain a compound of Formula (III)



wherein R_1 , R_5 , R_5' , R_7 and R_8 are as defined above;

b) reacting the compound of Formula (III) with hydrazine so as to obtain a compound of Formula (I'), wherein R_1 , R_5 , R_5' , R_7 and R_8 are as defined above.

The acylation agent in step a) is preferably an acyl halide, and in particular an acyl chloride.

The reaction is advantageously carried out in the presence of a Lewis acid, such as $SnCl_4$, in an inert solvent at ambient temperature. As solvents, hydrocarbons and their halogen derivatives can be cited, such as $CHCl_3$. At the end of the reaction, the product obtained is taken up in an alcohol, for example methanol, and the reaction is continued at ambient temperature.

Step b) is advantageously carried out in the presence of hydrazine hydrate, for example in an alcohol, at a temperature of between 100 and 150°C preferably approximately 150°C under sealed tube conditions for a time of between 3 and 10 hours, preferably approximately 3 hours, and continued in an acid, for example acetic acid, with reflux, for a period of 20 to 60 minutes.

The invention is illustrated in the examples which follow, which shall be regarded as illustrative and nonrestrictive.

EXAMPLE 1: SYNTHESIS OF COMPOUNDS OF FORMULA I ACCORDING TO THE INVENTION

1.1 Synthesis of the intermediates of Formula III

The following compounds were synthesized:
2-benzoyl-4,5-dimethoxyphenyl methyl acetate IIIa.

4,5-dimethoxy-2-(2-naphthoyl)phenyl methyl acetate IIIb.
 2-(4-chlorobenzoyl)-4,5-dimethoxyphenyl methyl acetate IIIc.
 2-(3-chlorobenzoyl)-4,5-dimethoxyphenyl methyl acetate IIId.
 2-(2-benzoyl-4,5-dimethoxyphenyl) methyl propionate IIle.
 4,5-dimethoxy-2-(1-oxo-2-phenylethyl)phenyl methyl acetate IIIf
 [4,5-dimethoxy-2-(4-phenylbenzoyl)phenyl] methyl acetate IIIg
 4,5-dimethoxy-2-(7-methoxy-2-naphthoyl)phenyl methyl acetate IIIh.
 2-(5-chloro-2-naphthoyl)-4,5-dimethoxyphenyl methyl acetate IIIi.
 2-(2-benzo[b]thienylcarbonyl)-4,5-dimethoxyphenyl methyl acetate IIIj.
 2-(4-tert-butylbenzoyl)-4,5-dimethoxyphenyl methyl acetate IIIk.
 2-(2-benzo[b]thienylcarbonyl)-5-methoxyphenyl methyl acetate IIIl.
 2-(3-chlorobenzo[b]thienylcarbonyl)-4,5-dimethoxyphenyl methyl acetate IIIm.
 2-(4-bromobenzoyl)-4,5-dimethoxyphenyl methyl acetate IIIn.
 2-(2,4-dichlorobenzoyl)-4,5-dimethoxyphenyl methyl acetate IIIo.
 2-(4-iodobenzoyl)-4,5-dimethoxyphenyl methyl acetate IIIp.
 2-(3-chlorobenzoyl)-4,5-diethoxyphenyl ethyl acetate IIIq.
 2-(5-chlorobenzo[b]furylcarbonyl)-4,5-dimethoxyphenyl methyl acetate IIIr.
 2-[2-(2-benzo[b]thienyl)carbonyl-4,5-diethoxyphenyl] ethyl butyrate IIIs.
 2-(3-bromobenzoyl)-4,5-dimethoxyphenyl methyl acetate IIIt.

2-benzoyl-4,5-dimethoxyphenyl methyl acetate IIIa.

Add 17.4 ml (124 mmoles) of benzoyl chloride dropwise at 0°C to a solution of 13 g (61.8 mmoles) of 3,4-dimethoxyphenyl methyl acetate in 150 ml of CHCl₃. Add 14.5 ml (124 mmoles) of tin (IV) chloride to this solution dropwise. Allow to return to ambient temperature. After 6 hours at ambient temperature, add 100 ml of absolute MeOH slowly and evaporate until dry. Add 400 ml of H₂O and extract 3 times with 400 ml of Et₂O. Dry the organic fractions on Na₂SO₄. Purify by chromatography on silica (AcOEt 1/Hexane 1). Recrystallize in EtOH. 16.6 g of colorless crystals are obtained. Yield: 85%. The product can be isolated or used directly in the subsequent reactions.

4,5-dimethoxy-2-(2-naphthoyl)phenyl methyl acetate IIIb.

By replacing the benzoyl chloride with 2-naphthoyl chloride in example IIIa, the title product is obtained in same manner. Yield: 53%.

¹H-NMR:

(200 MHz, CDCl₃) : δ 3,56 (s, 3H, OCH₃), 3,78 (s, 3H, OCH₃), 3,86 (s, 2H, CH₂), 4,00 (s, 3H, OCH₃), 6,82 (s, 1H Ar), 6,90 (s, 1H Ar), 7,54-8,12 (m, 6H Ar), 8,24 (s, 1H Ar).

2-(4-chlorobenzoyl)-4,5-dimethoxyphenyl methyl acetate IIIc.

By replacing the benzoyl chloride in example IIIa with 4-chlorobenzoyl chloride, the title product is obtained in same manner.

2-(3-chlorobenzoyl)-4,5-dimethoxyphenyl methyl acetate IIId.

By replacing the benzoyl chloride in example IIIa with 3-chlorobenzoyl chloride, the title product is obtained in same manner.

2-(2-benzoyl-4,5-dimethoxyphenyl) methyl propionate IIIe.

By replacing 3,4-dimethoxyphenyl methyl acetate in example IIIa with 2-(3,4-dimethoxyphenyl) methyl propionate, the title product is obtained in same manner.

4,5-dimethoxy-2-(1-oxo-2-phenylethyl)phenyl methyl acetate IIIf.

By replacing the benzoyl chloride in example IIIa with phenacetyl chloride, the title product is obtained in same manner. Yield: 42%

¹H-NMR:

(200 MHz, CDCl₃) : δ 3,71 (s, 3H, OCH₃), 3,72-3,96 (m, 8H, 2 x OCH₃ + CH₂),
4,26 (s, 2H, CH₂), 6,75 (s, 1H Ar), 7,27-7,41 (m, 6H Ar).

[4,5-dimethoxy-2-(4-phenylbenzoyl)phenyl] methyl acetate IIIg.

By replacing benzoyl chloride in example IIIa with 4-biphenylcarbonyl chloride, the title product is obtained in same manner.

4,5-dimethoxy-2-(7-methoxy-2-naphthoyl)phenyl methyl acetate IIIh.

By replacing benzoyl chloride in example IIIa with 7-methoxy-2-naphthoyl chloride, the title product is obtained in same manner.

2-(5-chloro-2-naphthoyl)-4,5-dimethoxyphenyl methyl acetate IIIi.

By replacing benzoyl chloride in example IIIa with 5-chloro-2-naphthoyl chloride, the title product is obtained in same manner.

2-(2-benzo[b] thienylcarbonyl)-4,5-dimethoxyphenyl methyl acetate IIIj.

By replacing the benzoyl chloride in example IIIa with 2-benzo[b]thiophene carbonyl chloride, the title product is obtained in same manner. Yield: 58%

¹H-NMR:

(200 MHz, CDCl₃) : δ 3,63 (s, 3H, OCH₃), 3,88 (s, 2H, CH₂),
3,91 (s, 3H, OCH₃), 4,02 (s, 3H, OCH₃), 6,92 (s, 1H Ar), 7,26 (s, 1H Ar), 7,41-
7,54 (m, 2H Ar), 7,81 (s, 1H Ar), 7,88-7,98 (m, 2H Ar).

2-(4-tert-butylbenzoyl)-4,5-dimethoxyphenyl methyl acetate IIIk.

By replacing the benzoyl chloride in example IIIa with 4-chloride(*tert*-butyl)benzoyl, the title product is obtained in same manner.

2-(2-benzo[b]thienylcarbonyl)-5-methoxyphenyl methyl acetate IIIl.

By replacing 3,4-dimethoxyphenyl methyl acetate in example IIIj with 3-methoxyphenyl methyl acetate, the title product is obtained in same manner.

2-(3-chlorobenzo[b] thienylcarbonyl)-4,5-dimethoxyphenyl methyl acetate IIIm.

By replacing the benzoyl chloride in example IIIa with 2-chloride (3-chlorobenzo[b]thiophene)carbonyl, the title product is obtained in same manner.

2-(4-bromobenzoyl)-4,5-dimethoxyphenyl methyl acetate IIIn.

By replacing the benzoyl chloride in example IIIa with 4-bromobenzoyl chloride, the title product is obtained in same manner.

¹H-NMR:

(300 MHz, CDCl₃) : δ 3,62 (s, 3H, CH₃), 3,80 (s, 3H, CH₃), 3,85 (s, 2H, CH₂), 3,97 (s, 3H, CH₃), 6,85 (s, 1H Ar), 6,90 (s, 1H Ar), 7,60-7,69 (m, 4H Ar).

2-(2,4-dichlorobenzoyl)-4,5-dimethoxyphenyl methyl acetate IIIo.

By replacing the benzoyl chloride in example IIIa with 2,4-dichlorobenzoyl chloride, the title product is obtained in same manner. Yield: 18%.

¹H-NMR:

(300 MHz, CDCl₃) : δ 3,71 (s, 3H, CH₃), 3,73 (s, 3H, CH₃), 3,97 (s, 3H, CH₃), 4,00 (s, 2H, CH₂), 6,82 (s, 1H Ar), 6,85 (s, 1H Ar), 7,35-7,38 (m, 2H Ar), 7,48 (s, 1H Ar).

2-(4-iodobenzoyl)-4,5-dimethoxyphenyl methyl acetate IIIp.

By replacing the benzoyl chloride in example IIIa with 4-iodobenzoyl chloride, the title product is obtained in same manner.

2-(3-chlorobenzoyl)-4,5-diethoxyphenyl ethyl acetate IIIq.

By replacing 3,4-dimethoxyphenyl methyl acetate in example IIId with 3,4-diethoxyphenyl ethyl acetate, the title product is obtained in same manner.

2-(5-chlorobenzo[b] furylcarbonyl)-4,5-dimethoxyphenyl methyl acetate IIIr.

By replacing the benzoyl chloride in example IIIa with 5-chlorobenzo[b]furylcarbonyl chloride, the title product is obtained in same manner.

2-[2-(2-benzo[b] thienyl)carbonyl]-4,5-diethoxyphenyl ethyl butyrate IIIs.

By replacing methyl 3,4-dimethoxyphenyl acetate in example IIIj with 2-(3,4-diethoxyphenyl) ethyl butyrate, the title product is obtained in same manner.

2-(3-bromobenzoyl)-4,5-dimethoxyphenyl methyl acetate IIIt.

By replacing benzoyl chloride in example IIIa with 3-bromobenzoyl chloride, the title product is obtained in same manner.

1.2. Synthesis of the products of Formula I' (or IV)

The following compounds were synthesized:

- 7,8-dimethoxy-1-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazepin-4-one IVa.
7,8-dimethoxy-1-(2-naphthyl)-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazepin-4-one IVb.
1-(4-chlorophenyl)-7,8-dimethoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazepin-4-one IVc.
1-(3-chlorophenyl)-7,8-dimethoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazepin-4-one IVd.
7,8-dimethoxy-5-methyl-1-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazepin-4-one IVe.
1-benzyl-7,8-dimethoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazepin-4-one IVf.
7,8-dimethoxy-1-(4-phenylphenyl)-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazepin-4-one IVg.
7,8-dimethoxy-1-(7-methoxy-2-naphthyl)-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazepin-4-one IVh.
1-(5-chloro-2-naphthyl)-7,8-dimethoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazepin-4-one IVi.
1-(2-benzo[b]thienyl)-7,8-dimethoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazepin-4-one IVj.
1-(4-*tert*-butylphenyl)-7,8-dimethoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazepin-4-one IVk.
1-(2-benzo[b]thienyl)-7-methoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazepin-4-one IVl.
1-(3-chloro-2-benzo[b]thienyl)-7,8-dimethoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazepin-4-one, IVm.
1-(4-bromophenyl)-7,8-dimethoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazepin-4-one IVn.
1-(2,4-dichlorophenyl)-7,8-dimethoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazepin-4-one IVo.
1-(4-iodophenyl)-7,8-dimethoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazepin-4-one IVp.
1-(3-chlorophenyl)-7,8-dimethoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazepin-4-one IVq.
1-(5-chloro-2-benzo[b]furyl)-7,8-dimethoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazepin-4-one IVr.
1-(benzo[b]thienyl)-7,8-diethoxy-5-ethyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazepin-4-one IVs.
1-(3-bromophenyl)-7,8-dimethoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazepin-4-one IVt.
7,8-dimethoxy-1-[(3-phenyl)phenyl]-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazepin-4-one IVu.

7,8-dimethoxy-1-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazepin-4-one IVa.

Heat 500 mg (1.59 mmole) of 2-benzoyl-4,5-dimethoxyphenyl methyl acetate IIIa, 2 ml of hydrazine hydrate and 12 ml of EtOH in a sealed tube at 150°C for 3 hours. Allow to return to ambient temperature. Add 10 ml of AcOH. Heat under reflux for 25 minutes. Evaporate until dry. Add 60 ml of glacial H₂O. Allow to crystallize at 0°C for 5 minutes. Filter and wash twice with 5 ml of H₂O, twice with 3 ml of EtOH and twice with 5 ml of pentane. Recrystallize in EtOH/Et₂O. Yield : 82%.

¹H-NMR:

(300 MHz, CDCl₃) : δ 3,51

(s, 2H, CH₂), 3,72 (s, 3H, OCH₃), 3,97 (s, 3H, OCH₃), 6,67 (s, 1H Ar), 6,86 (s, 1H Ar), 7,43-7,48 (m, 3H Ar), 7,62-7,65 (m, 2H Ar), 8,66 (broad s, 1H exchangeable, NH)

7,8-dimethoxy-1-(2-naphthyl)-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazepin-4-one IVb

By replacing 2-benzoyl-4,5-dimethoxyphenyl methyl acetate IIIa in example IVa, with 4,5-dimethoxy-2-(2-naphthoyl) phenyl methyl acetate IIIb, the title product is obtained in same manner. Yield: 24%.

¹H-NMR:

(300 MHz,

CDCl₃) : δ 3,56 (s, 2H, CH₂), 3,68 (s, 3H, OCH₃), 4,00 (s, 3H, OCH₃), 6,74 (s,

1H Ar), 6,90 (s, 1H Ar), 7,53-7,60 (m, 2H Ar), 7,82-8,00 (m, 5H Ar), 8,53

(broad s, 1H exchangeable, NH)

1-(4-chlorophenyl)-7,8-dimethoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-one IVc

By replacing 2-benzoyl-4,5-dimethoxyphenyl methyl acetate IIIa in example IVa with 2-(4-chlorobenzoyl)-4,5-dimethoxyphenyl methyl acetate IIIC, the title product is obtained in same manner. Yield: 64%.

¹H-NMR:

(300 MHz, CDCl₃) : 3,51 (s, 2H, CH₂), 3,74 (s, 3H, OCH₃), 3,97 (s, 3H, OCH₃), 6,63

(s, 1H Ar), 6,86 (s, 1H Ar), 7,51 (AB system AB, Δδ = 0.17 ppm, J_{AB} = 6 Hz, 4 H

Ar) 8,61 (broad s, 1H exchangeable, NH)

1-(3-chlorophenyl)-7,8-dimethoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-one IVd.

By replacing 2-benzoyl-4,5-dimethoxyphenyl methyl acetate IIIa in example IVa with 2-(3-chlorobenzoyl)-4,5-dimethoxyphenyl methyl acetate IIId, the title product is obtained in same manner. Yield: 64% (for both steps). M: 270-273°C

¹H-NMR:

(300 MHz, dmsO-D₆) : δ 3,45 (s, 2H, CH₂), 3,62 (s, 3H,

CH₃), 3,88 (s, 3H, CH₃), 6,65 (s, 1H Ar), 7,13 (s, 1H Ar), 7,47-7,63 (m, 4H Ar),

10,99 (s, 1H exchangeable, NH)

7,8-dimethoxy-5-methyl-1-phenyl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-one IVe

By replacing 2-benzoyl-4,5-dimethoxyphenyl methyl acetate IIIa in example IVa with 2-(2-benzoyl-4,5-dimethoxyphenyl) methyl propionate IIIE, the title product is obtained in same manner. Yield: 53% (for the both steps).

¹H-NMR:

(300 MHz, dmsO-D₆) : δ 1,67 (s large, 3H, CH₃), 3,32-3,37 (m, 1H, H⁵),

3,72 (s, 3H, CH₃), 3,98 (s, 3H, CH₃), 6,67 (s, 1H Ar), 6,86 (s, 1H Ar), 7,40-7,51

(m, 3H Ar), 7,64-7,67 (m, 2H Ar), 8,51 (s, 1H exchangeable, NH)

1-benzyl-7,8-dimethoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-one IVf.

By replacing 2-benzoyl-4,5-dimethoxyphenyl methyl acetate IIIa in example IVa with 4,5-dimethoxy-2-(1-oxo-2-phenylethyl)phenyl methyl acetate IIIf, the title product is obtained in same manner.

¹H-NMR:

(200 MHz,

dmso-D₆) : δ 3,14 (s, 2H, COCH₂), 3,76 (s, 6H, 2 x OCH₃), 4,18 (s, 2H, CH₂), 6,87 (s, 1H Ar), 7,11-7,23 (m, 6H Ar), 10,60 (broad s, 1H exchangeable, NH)

7,8-dimethoxy-1-(4-phenylphenyl)-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-one, IVg.

By replacing 2-benzoyl-4,5-dimethoxyphenyl methyl acetate IIIa in example IVa with [4,5-dimethoxy-2-(4-phenylbenzoyl)phenyl] methyl acetate IIIg, the title product is obtained in same manner. Yield: 51%. M:218-221°C.

7,8-dimethoxy-1-(7-methoxy-2-naphthyl)-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-one, IVh.

By replacing 2-benzoyl-4,5-dimethoxyphenyl methyl acetate IIIa in example IVa with 4,5-dimethoxy-2-(7-methoxy-2-naphthoyl)phenyl methyl acetate IIIh, the title product is obtained in same manner. Yield: 39%. M:260-263°C.

¹H-NMR:

(200 MHz, CDCl₃) : δ 3,59 (s, 2H, CH₂), 3,73 (s, 3H, CH₃), (m, 2H Ar), 7,70-7,94 (m, 4H Ar), 8,44 (broad s, 1H exchangeable, NH)

1-(5-chloro-2-naphthyl)-7,8-dimethoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-one IVi.

By replacing 2-benzoyl-4,5-dimethoxyphenyl methyl acetate IIIa in example IVa with 2-(5-chloro-2-naphthoyl)-4,5-dimethoxyphenyl methyl acetate IIIi, the title product is obtained in same manner. Yield: 51%.

¹H-NMR:

(300 MHz, CDCl₃) : δ 3,60 (s, 2H, CH₂), 3,72 (s, 3H, CH₃), 4,03 (s, 3H, CH₃), 6,73 (s, 1H Ar), 6,93 (s, 1H Ar), 7,36-7,45 (m, 1H Ar), 7,82-8,31 (m, 5H Ar), 8,54 (s, 1H exchangeable, NH)

1-(2-benzo[b]thienyl)-7,8-dimethoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-one IVj.

By replacing 2-benzoyl-4,5-dimethoxyphenyl methyl acetate IIIa in example IVa with 2-(2-benzo[b]thienylcarbonyl)-4,5-dimethoxyphenyl methyl acetate IIIj, the title product is obtained in same manner. Yield: 69%.

¹H-NMR:

(200 MHz, CDCl₃) : δ 3,52 (s, 2H, CH₂), 3,84 (s, 3H, CH₃), 3,98 (s, 3H, CH₃), 6,87 (s, 1H Ar), 7,13 (s, 1H Ar), 7,35-7,44 (m, 3H Ar), 7,72-7,91 (m, 2H Ar), 8,51 (s, 1H exchangeable, NH)

1-(4-tert-butylphenyl)-7,8-dimethoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-one IVk.

By replacing 2-benzoyl-4,5-dimethoxyphenyl methyl acetate IIIa in example IVa with 2-(4-tert-butylbenzoyl)-4,5-dimethoxyphenyl methyl acetate IIIk, the title product is obtained in same manner. Yield: 41%. M: 214°C.

¹H-NMR:

(200 MHz, CDCl₃) : δ 1,37 (s, 9H, 3 x CH₃), 3,49 (s, 2H, CH₂), (s, 1H exchangeable, NH)

1-(2-benzo[b]thienyl)-7-methoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-one IVl.

By replacing 2-benzoyl-4,5-dimethoxyphenyl methyl acetate IIIa in example IVa with 2-(2-benzo[b]thienylcarbonyl)-5-methoxyphenyl methyl acetate IIIl, the title product is obtained in same manner. Yield: 18%. M: 264°C.

¹H-NMR:

(300 MHz, CDCl₃) : δ 3,57 (s, 2H, CH₂), 3,91 (s, 3H, CH₃), 6,91-7,00

(m, 2H Ar), 7,32-7,45 (m, 3H Ar), 7,59-7,63 (m, 1H Ar), 7,72-7,75 (m, 1H Ar),

7,86-7,88 (m, 1H Ar), 8,42 (s, 1H exchangeable, NH)

1-(3-chloro-2-benzo[b]thienyl)-7,8-dimethoxy-3,5-dihydro-4H-2,3benzodiazepin-4-one, IVm.

By replacing 2-benzoyl-4,5-dimethoxyphenyl methyl acetate IIIa in example IVa with 2-(3-chlorobenzo[b]thienylcarbonyl)-4,5-dimethoxyphenyl methyl acetate IIIm, the title product is obtained in same manner. Yield: 18%.

1-(4-bromophenyl)-7,8-dimethoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-one IVn.

By replacing 2-benzoyl-4,5-dimethoxyphenyl methyl acetate IIIa in example IVa with 2-(4-bromobenzoyl)-4,5-dimethoxyphenyl methyl acetate IIIn, the title product is obtained in same manner. Yield: 61 %.

1-(4-bromophenyl)-7,8-dimethoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-one IVn.

By replacing 2-benzoyl-4,5-dimethoxyphenyl methyl acetate IIIa in example IVa with 2-(4-bromobenzoyl)-4,5-dimethoxyphenyl methyl acetate IIIn, the title product is obtained in same manner. Yield: 29%.

¹H-NMR:

(300 MHz, CDCl₃) : δ 3,50 (s, 2H, CH₂), 3,74 (s, 3H, CH₃), 3,97 (s, 3H, CH₃), 6,63 (s, 1H Ar), 6,85 (s, 1H Ar), 7,50-7,59 (m, 4H Ar), 8,41 (s, 1H exchangeable, NH)

1-(2,4-dichlorophenyl)-7,8-dimethoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4one IVo.

By replacing 2-benzoyl-4,5-dimethoxyphenyl methyl acetate IIIa in example IVa with 2-(2,4-dichlorobenzoyl)-4,5-dimethoxyphenyl methyl acetate IIIo, the title product is obtained in same manner. Yield: 12%.

¹H-NMR:

(300 MHz, CDCl₃) : δ 3,60 (s, 2H, CH₂), 3,69 (s, 3H, CH₃), 3,96 (s, 3H, CH₃), 6,37 (s, 1H Ar), 6,84 (s, 1H Ar), 7,40-7,60 (m, 3H Ar), 8,51 (s, 1H exchangeable, NH)

1-(4-iodophenyl)-7,8-dimethoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-one IVp.

By replacing 2-benzoyl-4,5-dimethoxyphenyl methyl acetate IIIa in example IVa with 2-(4-iodobenzoyl)-4,5-dimethoxyphenyl methyl acetate IIIp, the title product is obtained in same manner. Yield: 62%.

¹H-NMR:

(300 MHz, CDCl₃) : δ 3,50 (s, 2H, CH₂), 3,74 (s, 3H, CH₃), 3,97 (s, 3H, CH₃), 6,63 (s, 1H Ar), 6,85 (s, 1H Ar), 7,36-7,80 (m, 4H Ar), 8,57 (s, 1H exchangeable, NH)

1-(3-chlorophenyl)-7,8-diethoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-one IVq.

By replacing 2-benzoyl-4,5-dimethoxyphenyl methyl acetate IIIa in example IVa with 2-(3-chlorobenzoyl)-4,5-diethoxyphenyl ethyl acetate IIIq, the title product is obtained in same manner. Yield: 24% (for both steps). M: 182-183°C.

¹H-NMR:

(300 MHz, CDCl₃) : δ 1,37 (t, 3H, CH₃), 1,51 (t, 3H, CH₃), 3,48 (s, 2H, CH₂), 3,92 (q, 2H, CH₂), 4,17 (q, 2H, CH₂), 6,64 (s, 1H Ar), 6,83 (s, 1H Ar), 7,33-7,50 (m, 3H Ar), 7,65 (d, 1H Ar), 8,58 (s, 1H exchangeable, NH)

1-(5-chloro-2-benzo[b]furyl)-7,8-dimethoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-one IVr.

By replacing 2-benzoyl-4,5-dimethoxyphenyl methyl acetate IIIa in example IVa with 2-(5-chlorobenzo[b]furylcarbonyl)-4,5-dimethoxyphenyl methyl acetate IIIr, the title product is obtained in same manner. Yield: 33%. M: 249-252°C.

¹H-NMR:

(300 MHz, CDCl₃) : δ 3,53 (s, 2H, CH₂), 3,87 (s, 3H, CH₃), 3,99 (s, 3H, CH₃), 6,87 (s, 1H Ar), 7,00 (s, 1H Ar), 7,10 (s, 1H Ar), 7,35-7,39 (m, 1H Ar), 7,53-7,62 (m, 2H Ar), 8,76 (s, 1H exchangeable, NH)

1 (benzo lb]thienyl)-7,8-diethoxy-5-ethyl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-one IVs.

By replacing 2-benzoyl-4,5-dimethoxyphenyl methyl acetate IIIa in example IVa with 2-[2-(2-benzo[b]thienyl)carbonyl-4,5-diethoxyphenyl] ethyl butyrate IIIs, the title product is obtained in same manner. Yield: 23%.

¹H-NMR:

(300 MHz, CDCl₃) : δ 1,11 (t, J = 6,21, 3H, CH₃), 1,40-1,46 (m, 3H,

CH₃), 1,53 (t, J = 7,92, 3H, CH₃), 1,96-2,43 (m, 2H, CH₂), 3,02-3,07 (t, J = 6,01, 1H, H⁵), 4,04-4,24 (m, 4H, 2 x CH₂), 6,83 (s, 1H Ar), 7,15 (s, 1H Ar), 7,35-7,90 (m, 5H Ar), 8,39 (s, 1H exchangeable, NH)

1-(3-bromophenyl)-7,8-dimethoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-one IVt.

By replacing 2-benzoyl-4,5-dimethoxyphenyl methyl acetate IIIa in example IVa with 2-(3-bromobenzoyl)-4,5-dimethoxyphenyl methyl acetate IIIt, the title product is obtained in same manner. Yield: 30%.

¹H-NMR:

(300 MHz, CDCl₃) : δ 3,51 (s, 2H, CH₂), 3,75 (s, 3H, OCH₃), 3,98 (s, 3H, OCH₃), 6,64 (s, 1H Ar), 6,85 (s, 1H Ar), 7,28-7,84 (m, 4H Ar), 8,47 (broad s, 1H exchangeable, NH)

7,8-dimethoxy-1-[(3-phenyl)phenyl]-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-one IVu.

Heat a mixture of 100 mg (0.267 mmole) of 1-(3-bromophenyl)-7,8-dimethoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-one IVt, 44 mg (0.356 mmole) of phenylboronic acid, 30 mg of tetrakis-triphenylphosphine Pd(0), 251 µl of Na₂CO₃ and 291 µl of EtOH in 5 ml of toluene to 90°C for 12 hours. Evaporate until dry. Purify by chromatography (AcOEt/Hexane 1/1). Recrystallize in EtOH. Yield: 61%.

¹H-NMR:

(300 MHz, CDCl₃) : δ 3,52 (s, 2H, CH₂), 3,72 (s, 3H, OCH₃), 3,96 (s, 3H, OCH₃), 6,72 (s, 1H Ar), 6,86 (s, 1H Ar), 7,38-7,69 (m, 9H Ar), 8,80 (broad s, 1H exchangeable, NH)

EXAMPLE 2: SYNTHESIS OF COMPOUNDS OF GENERAL FORMULA I

2.1. Synthesis of Compounds of Formula (I) wherein R₄ is a chlorine atom (compounds of Formula V)

4-chloro-7,8-dimethoxy-1-phenyl-5H-2,3-benzodiazepine Va.

Heat a mixture of 150 mg (0.51 mmole) of 7,8-dimethoxy-1-phenyl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-one IVa, 200 µl of dimethylaniline and 500 µl of POCl₃ in 10 ml of CHCl₃ in a sealed tube for 45 minutes at 120°C. Allow to return to ambient temperature. Evaporate until dry. Add 30 ml of AcOEt and 3 ml of triethylamine. Evaporate until dry. Purify by chromatography [(1)AcOEt 1/Hexane 4 then AcOEt 1/Hexane 1). Triturate in 3 ml of Et₂O. Filter. Wash with twice 3 ml of pentane. Yield: 57%.

¹H-NMR:

(300 MHz, CDCl₃) : δ 3,54-3,65 (m, 2H, CH₂), 3,77 (s, 3H, CH₃), 4,02 (s, 3H, CH₃), 6,80 (s, 1H Ar), 6,82 (s, 1H Ar), 7,42-7,50 (m, 3H Ar), 7,68-7,70 (m, 2H Ar).

4-chloro-1-(3-chlorophenyl)-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepine Vb.

By replacing 7,8-dimethoxy-1-phenyl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-one IVa in example Va with 1-(3-chlorophenyl)-7,8-dimethoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-one IVd, the title product is obtained in same manner.

2.2. Synthesis of Products of Formula (I)

The following compounds were synthesized:

4-n-butyl-7,8-dimethoxy-1-phenyl-5H-2,3-benzodiazepine Ia.
7,8-dimethoxy-4-methylamino-1-phenyl-5H-2,3-benzodiazepine Ib.
7,8-dimethoxy-1-phenyl-4-(pyrrolidin-1-yl)-5H-2,3-benzodiazepine Ic.
1-(3-chlorophenyl)-7,8-dimethoxy-4-methyl-5H-2,3-benzodiazepine Id.
7,8-dimethoxy-4-(N,N-dimethylamino)-1-phenyl-5H-2,3-benzodiazepine Ie.
7,8-dimethoxy-1-phenyl-4-propylamino-5H-2,3-benzodiazepine If.
7,8-dimethoxy-4-(1-morpholino)-1-phenyl-5H-2,3-benzodiazepine Ig.
4-(2-hydroxyethylamino)-7,8-dimethoxy-1-phenyl-5H-2,3-benzodiazepine Ih.
7,8-dimethoxy-4-(1-heptynyl)-1-phenyl-5H-2,3-benzodiazepine Iz.
7,8-dimethoxy-1-phenyl-4-(prop-1-ynyl)-5H-2,3-benzodiazepine li.
7,8-dimethoxy-1-phenyl-4-n-propyl-5H-2,3-benzodiazepine lj.
4,7,8-trimethoxy-1-phenyl-5H-2,3-benzodiazepine ll.
7,8-dimethoxy-4-methyl-1-phenyl-5H-2,3-benzodiazepine Im.
7,8-dimethoxy-4-(4-methylphenyl)-1-phenyl-5H-2,3-benzodiazepine In.

4-n-butyl-7,8-dimethoxy-1-phenyl-5H-2,3-benzodiazepine Ia.

Under an inert atmosphere at -78°C, add 360 µl of 1.6 M *n*-BuLi in THF to a solution of 150 mg (0.48 mmole) of 4-chloro-7,8-dimethoxy-1-phenyl-5H-2,3-benzodiazepine in 7 ml of anhydrous THF. Allow to return to ambient temperature. After 5 minutes, add 3 drops of AcOH. Evaporate until dry. Purify by chromatography on silica (AcOEt. 1/Hexane 1). Recrystallize in CH₂Cl₂/pentane. 133 mg of colorless crystal is obtained. Yield: 83%. M: 140-142°C.

¹H-NMR:

(300 MHz, CDCl₃) : δ 0,91 (t, J = 7,33, 3H, CH₃), 1,23-1,37 (m, 2H, CH₂CH₃), 1,57-1,69 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 2,42-2,48 (m, 2H, CH₂(CH₂)₂CH₃), 3,16 (AB system δ = 0,32, J_{AB} = 12,4, 2H, CH₂), 3,73 (s, 3H, CH₃), 3,98 (s, 3H, CH₃), 6,74 (s, 1H Ar), 6,81 (s, 1H Ar), 7,40-7,46 (m, 3H Ar), 7,71-7,74 (m, 2H Ar).

7,8-dimethoxy-4-methylamino-1-phenyl-5H-2,3-benzodiazepine Ib.

Place a mixture of 50 mg (0.159 mmole) of 4-chloro-7,8-dimethoxy-1-phenyl-5H-2,3-benzodiazepine Va, 2 ml (2 mmoles) of 1M methylamine in THF and 8 ml of EtOH under agitation at ambient temperature for 12 hours. Evaporate until dry. Add 10 ml of a saturated solution of NaHCO₃ and 20 ml of H₂O and extract 3 times with 20 ml of AcOEt. Dry the organic fractions on Na₂SO₄. Evaporate until dry. Recrystallize in EtOH/Et₂O. Yield: 89 %. M: 212-215°C.

¹H-NMR:

(200 MHz, CDCl₃) : δ 2,87 (s, 3H, CH₃), 3,02-3,29

(m, 2H, CH₂), 3,73 (s, 3H, CH₃), 3,96 (s, 3H, CH₃), 6,68 (s, 1H Ar), 6,78 (s, 1H Ar), 7,35-7,41 (m, 3H Ar), 7,68-7,74 (m, 2H Ar).

7,8-dimethoxy-1-phenyl-4-(pyrrolidin-1-yl)-5H-2,3-benzodiazepine 1c.

By replacing methylamine in example 1b with pyrrolidine, the title product is obtained in same manner. Yield: 67%. mF: 228-230°C.

¹H-NMR:

(200 MHz, CDCl₃) : δ 1,89-1,97 (m, 4H, (CH₂)₂ pyrrolidine), 3,09-3,76 (m, 9H, N(CH₂)₂ pyrrolidine + CH₂), 3,73 (s, 3H, CH₃), 3,96 (s, 3H, CH₃), 6,76 (s, 1H Ar), 6,79 (s, 1H Ar), 7,35-7,39 (m, 3H Ar), 7,69-7,74 (m, 2H Ar).

1-(3-chlorophenyl)-7,8-dimethoxy-4-methyl-5H-2,3-benzodiazepine, 1d.

By replacing 4-chloro-7,8-dimethoxy-1-phenyl-5H-2,3-benzodiazepine 1a in example 1a with 4-chloro-1-(3-chlorophenyl)-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepine 1b, and replacing the *n*-BuLi by with MeLi, the title product is obtained in same manner. (girisopam)

7,8-dimethoxy-4-(NR, N-dimethylamino)-1-phenyl-5H-2,3-benzodiazepine 1e.

By replacing methylamine in example 1b with dimethylamine, the title product is obtained in same manner. Yield: 88%. MF: 182-184°C.

¹H-NMR:

(200 MHz, CDCl₃) : δ 3,06 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3,38 (système AB, δ = 0,79, J_{AB} = 8,8, 2H, CH₂), 3,75 (s, 3H, CH₃), 3,97 (s, 3H, CH₃), 6,76 (s, 1H Ar), 6,81 (s, 1H Ar), 7,38-7,40 (m, 3H Ar), 7,71-7,75 (m, 2H Ar).

7,8-dimethoxy-1-phenyl-4-propylamino-5H-2,3-benzodiazepine 1f.

By replacing methylamine in example 1b with N-propylamine, the title product is obtained in same manner. Yield: 76%. M: 202-204°C.

7,8-dimethoxy-4-(1-morpholino)-1-phenyl-5H-2,3-benzodiazepine 1g.

By replacing methylamine in example 1b with the morpholine, the title product is obtained in same manner. Yield: 87%. M: 200-202°C.

¹H-NMR:

(200 MHz, CDCl₃) : δ 3,32 (système AB, δ = 0,67, J_{AB} = 13,4, 2H, CH₂), 3,34-3,56 (m, 4H, 2 x CH₂), 3,72-3,76 (m, 7H, 2 x CH₂ + CH₃), 3,97 (s, 3H, CH₃), 6,69 (s, 1H Ar), 6,81 (s, 1H Ar), 7,38-7,41 (m, 3H Ar), 7,70-7,73 (m, 2H Ar).

4 (2-hydroxyethylamino)-7,8-dimethoxy-1-phenyl-5H-2,3-benzodiazepine 1h.

By replacing methylamine in example Ib with 2-hydroxyethylamine, the title product is obtained in same manner. Yield: 76%. M: 211-213°C.

7,8-dimethoxy-4-(1-heptynyl)-1-phenyl-5H-2,3-benzodiazepine Iz.

Place a mixture of 100 mg (0.318 mmole) of 4-chloro-7,8-dimethoxy-1-phenyl-5H-2,3-benzodiazepine Va, 12 mg of CuI, 7 mg of PdCl₂, 23 mg of triphenylphosphine, 1 ml of triethylamine, and 300 µl of 1-heptyne in 4 ml of CH₃CN under agitation at ambient temperature for 2 hours. Evaporate until dry. Purify by chromatography (AcOEt 1/Hexane 4 then AcOEt 1/Hexane 2). 344 mg of a yellow oil is obtained, which crystallizes slowly. Yield: 92%. M: 38°C.

¹H-NMR:

(300 MHz, CDCl₃): δ 0,92 (t, J = 7,02, 3H, CH₃), 1,31-1,47 (m, 4H, (CH₂)₂), 1,55-1,64 (m, 2H, CH₂), 2,38 (t, J = 7,0, 2H, CH₂), 3,29 (AB system, δ = 0,32, J_{AB} = 12,5, 2H, CH₂), 3,75 (s, 3H, CH₃), 3,99 (s, 3H, CH₃), 6,79 (s, 1H Ar), 6,80 (s, 1H Ar), 7,39-7,46 (m, 3H Ar), 7,69-7,71 (m, 2H Ar).

7,8-dimethoxy-1-phenyl-4-(prop-1-ynyl)-5H-2,3-benzodiazepine li.

By replacing 1-heptyne in example Iz with 1-propyne condensed at 78°C in a sealed tube, the title product is obtained in same manner. Yield: 72%. M: 139-141°C.

¹H-NMR:

(300 MHz, CDCl₃): δ 2,04 (s, 3H, CH₃C≡C), 3,29 (AB system, δ = 0,33, J_{AB} = 12,5, 2H, CH₂), 3,75 (s, 3H, CH₃), 4,00 (s, 3H, CH₃), 6,80 (s, 2H Ar), 7,40-7,46 (m, 3H Ar), 7,69-7,72 (m, 2H Ar).

7,8-dimethoxy-1-phenyl-4-n-propyl-5H-2,3-benzodiazepine lj.

Hydrogenate 70 mg (0.22 mmole) of 7,8-dimethoxy-1-phenyl-4-(prop-1-ynyl)-5H-2,3-benzodiazepine li in 10 ml of MeOH in the presence of 30 mg of Pd/C, at ambient temperature, under atmospheric pressure for 4 hours. Evaporate until dry. Purify by chromatography on silica (AcOEt 1/Hexane 1). Recrystallize in CH₂Cl₂/pentane. 57 mg of the title product is obtained in the form of colorless crystals. Yield: 81%. M: 129-133°C.

(200 MHz, CDCl₃): δ 0,91 (t, J = 7,33, 3H, CH₃), 1,59-1,75 (m, 2H, CH₂CH₃), 2,38-2,46 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 3,15 (AB system, δ = 0,33, J_{AB} = 12,5, 2H, CH₂), 3,75 (s, 3H, CH₃), 3,98 (s, 3H, CH₃), 6,73 (s, 1H Ar), 6,80 (s, 1H Ar), 7,40-7,44 (m, 3H Ar), 7,69-7,74 (m, 2H Ar).

4,7,8-trimethoxy-1-phenyl-5H-2,3-benzodiazepine ll.

Place a solution of 100 mg (0.318 mmole) of 4-chloro-7,8-dimethoxy-1-phenyl-5H-2,3-benzodiazepine in 10 ml of MeOH at ambient temperature, under an inert atmosphere. Evaporate until dry. Add 10 ml of a saturated

solution of NaHCO_3 and 10 ml of H_2O . Extract twice with 20 ml of AcOEt . Dry the organic fractions on Na_2SO_4 . Recrystallize in Et_2O . Yield: 73%.

7,8-dimethoxy-4-methyl-1-phenyl-5H-2,3-benzodiazepine 1m.

By replacing $n\text{-BuLi}$ in example 1a with MeLi , the title product is obtained in same manner. Yield: 67%. M: 144-146°C.

$^1\text{H-NMR}$:

(200 MHz, CDCl_3):

δ 2,20 (s, 3H, CH_3), 3,19 (système AB, $\Delta\delta = 0,24$, $J_{AB} = 12,2$, CH_2), 3,78 (s, 3H, CH_3), 4,02 (s, 3H, CH_3), 6,78 (s, 1H Ar), 6,84 (s, 1H Ar), 7,42-7,48 (m, 3H Ar), 7,73-7,78 (m, 2H Ar).

7,8-dimethoxy-4-(4-methylphenyl)-1-phenyl-5H-2,3-benzodiazepine 1n.

Heat a mixture of 200 mg (0.64 mmole) of 4-chloro-7,8-dimethoxy-1-phenyl-5H-2,3-benzodiazepine Va, 100mg (0.74 mmole) of 4-methylbenzene boronic acid, 152 mg (0.72 mmole) of K_3PO_4 and 23 mg of tetrakis-triphenylphosphine palladium (0) in 5 ml of DMF to 105°C under an inert atmosphere for 16 hours. Add 30 ml of H_2O and extract 3 times with 30 ml of AcOEt . Dry the organic fractions on Na_2SO_4 . Evaporate until dry. Purify by chromatography (AcOEt 1/Hexane 1). Yield: 23%.

$^1\text{H-NMR}$:

(300 MHz, CDCl_3):

δ 2,40 (s, 3H, CH_3), 3,61 (AB system, $\Delta\delta = 0,91$, $J_{AB} = 12,8$, CH_2), 3,74 (s, 3H, CH_3), 3,98 (t, $J = 7,91$, 3H, CH_3), 6,84 (s, 2H Ar), 6,84 (s, 1H Ar), 7,16-7,79 (m, 9H Ar).

EXAMPLE 3: SYNTHESIS COMPOUNDS OF FORMULA 1 WHEREIN R_4 IS AN SH GROUP

4-mercapto-7,8-dimethoxy-1-phenyl-5H-2,3-benzodiazepine, 1o

Heat a mixture of 80 mg (0.27 mmole) of 7,8-dimethoxy-1-phenyl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-one IVa and 60 mg of Lawesson's reagent in 15 ml of anhydrous toluene under reflux for 12 hours. Allow to return to ambient temperature. Evaporate until dry. Purify by chromatography (AcOEt /Hexane 1/4 then 1/1). Recrystallize in AcOEt . Yield: 69%. M: 166-168°C.

$^1\text{H-NMR}$:

(200 MHz, CDCl_3): δ 3,71 (s, 3H, CH_3), 3,89 (s, 2H, CH_2), 3,89 (s, 3H, CH_3), 6,63 (s, 1H Ar), 6,88 (s, 1H Ar), 7,43-7,66 (m, 5H Ar), 10,15 (s, 1H exchangeable, NH)

EXAMPLE 4: PHARMACOLOGICAL ACTIVITY: INHIBITION OF PHOSPHODIESTERASES.

4.1. Isolation of phosphodiesterases from smooth muscle

A 3 g segment of bovine aortic media cut into pieces with scissors was homogenized with an Ultra-Turrax, then with a glass/glass Potter, in 7 volumes/weight of buffer A, containing a protease inhibitor cocktail (20 mM Tris-HCl, 0.25 M saccharose, 2 mM magnesium acetate, 1 mM dithiothreitol, 5 mM EGTA, 2000 U/ml aprotinin, 10 mg/l leupeptin and 10 mg/l soya trypsin inhibitor). The homogenate was centrifuged for 1h at 105000 g. The supernatant was loaded on a DEAE-Sephacel [column] (15 x 1.6 cm) pre-equilibrated with buffer B (buffer A without saccharose, EGTA or protease inhibitors). The column was washed until no absorption could be detected at 280 nm, then eluted with a linear NaCl gradient (0-0.5M) in the buffer B. 3 ml fractions were collected and enzyme activities were determined under the conditions described hereafter so as to localize the various enzymes PDE1, PDE3, PDE4 and PDE5, which were aliquoted and frozen at -80° C. (Lugnier *et al.*, Biochem. Pharmacol., 35 (1986) 1746 1751). PDE2 was prepared from bovine endothelial cells by the same methods (Lugnier and Schini, Biochem. Pharmacol. 1990, 39; 75 84).

4.2. Protocol for Measurement of Phosphodiesterase Activities

Cyclic nucleotide phosphodiesterase activity was determined by a radioenzymatic method using tritiated cyclic GMP or AMP (1 μ M) as a substrate (Lugnier *et al.*, 1986). Adenosine or the tritiated guanosine monophosphate formed by hydrolysis of the labeled cyclic nucleotide was converted to tritiated adenosine or guanosine, in a second incubation with one nucleotidase in excess. The nucleoside produced was separated from the nucleotides by chromatography on an anion exchange resin. The radioactivity of the nucleoside was determined by liquid scintillation. Enzymatic incubations were carried out under conditions such that there was no more than 15% hydrolysis of the substrate, with each point being performed in duplicate.

4.2.1. Determination of PDE4 inhibition.

The concentration of substance which inhibits enzymatic activity by 50% (IC₅₀) at 1 μ M of cyclic AMP was calculated by nonlinear regression (Prism, GraphPad).

4.2.2. Selectivity

An evaluation was carried out for the activity of the compounds on other phosphodiesterase isoforms, and particularly PDE1 from vascular smooth muscle in the basal state or activated by calmodulin, PDE2 from vascular endothelial cells in the basal state or activated by cyclic GMP, PDE3 and PDE5 from vascular smooth muscle.

The results obtained are shown in Tables 1 to 3 hereafter, where % indicates the percentage of inhibition of the enzymatic activity produced by 10 μ moles of the compound tested.

Table 1
Compounds of General Formula (I').

Example	PDE4 CI_{50} (μ M) or percentage of inhibition at 10 μ M.
IVa	7.7
IVb	1.5
IVc	1.5
IVe	8.8
IVf	36%
IVg	2.7
IVh	7.0
IVi	1.2
IVj	1.2
IVk	3.4
IVm	14
IVn	3.9
IVo	31%
IVp	2.9
IVd	7.7
IVr	31
IVu	2.6
IVq	0.73
IVs	0.083
IVI	11%

Table 2
Compounds of General Formula (I), $R_5' = H$.

name	PDE4 CI_{50} (μ m) or percentage of inhibition at 10 μ m
tofisopam	0.68
Id (girisopam)	3.2
Ib	20%
Ic	12%
Ie	16%
If	16%
Ig	15%
Ih	27%
Ii	21%
Ij	21
Ia	31%
II	24%
Im	13.6
Io	3.4

Table 3
Selectivity

	CI ₅₀ or percentage of inhibition at 10µm				
name	PFR 1	PDE 2	PDE 3	PDE 4	PDE 5
IVb	71%	17	4.5	1.5	38%
IVc	62%	8.5%	-	1.5	23%
IVg	50%	16%	82%	2.7	51%
IVi	69%	66%	86%	1.2	58%
IVj	70%	38%	73%	1.2	54%
IVu	46%	38%	89%	2.6	39%
xxxxx	-	0.9	6	0.68	33
ld xxx	-	4	22%	3.2	13
lo	-	11	138%	3.4	17
IVq	51%	11%	63%	0.73	62%
IVs	45%	22%	59%	0.083	44%

All of the compounds tested show a strong PDE4 inhibitory action. The preferred compounds according to the invention present an excellent potency and selectivity profile with respect to phosphodiesterase 4, insofar as these compounds more weakly inhibit the other PDEs, and in particular PDE3.

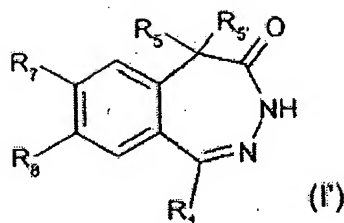
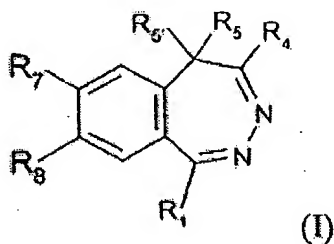
EXAMPLE 5: ANTI-INFLAMMATORY PROPERTIES OF COMPOUNDS OF THE INVENTION

Compounds according to the invention were evaluated for anti-inflammatory properties on mononuclear cells from venous blood of healthy donors (n=4), according to a protocol approved by the Alsace No. 1 Consultation Committee for Protection of Persons in Biomedical Research. More specifically, the cells were incubated for 24 hours (24-well plate) in the presence of the compound tested, after activation by Salmonella Abortus Equi Lipopolysaccharide (LPS) (5µg/ml) and by Phytohemagglutinin (PHA, 1 µg/ml) (cf. De Groote *et al.* *Cytokine* 4, 1992, 239). After incubation, the concentrations of TNFα in the culture supernatants were measured by the ELISA method (Antibody Solutions, Half Moon Bay, CA, USA).

The results found show a marked dose dependent inhibition of the production of TNFα, and only TNFα (compared to IL1β, IL6 and IL8 which were not significantly decreased) by the compounds tested. For example, compound IVs returns the measured TNFα levels to basal levels after activation of the cells, starting at 1 uM.

CLAIMS

1. Use of compounds of General Formula (I) or (I')



wherein:

R_1 is a (C₁-C₆) alkyl group, (C₃-C₆) cycloalkyl group, (C₆-C₁₈) group, (C₆-C₁₈)aryl(C₁-C₄)alkyl group, (C₁-C₆)alkyl(C₆-C₁₈)aryl group, (C₅-C₁₈) heteroaryl group comprising 1 to 3 heteroatoms, or a OR₂, SR₂ or NR₂R₃ group wherein: (i) R₂ and R₃, independently of each other, are selected from a hydrogen atom, a (C₁-C₆) alkyl group, (C₃-C₆)cycloalkyl(C₆-C₁₂)aryl group or (C₅-C₁₂) heteroaryl group comprising 1 to 3 heteroatoms; or (ii) R₂ and R₃ together form a straight or branched hydrocarbon chain having from 2 to 6 carbon atoms, optionally comprising one or more double bonds and/or optionally interrupted by a nitrogen, sulfur or oxygen atom;

R_4 is a halogen atom or a (C₁-C₆) alkyl, (C₂-C₆) alkyl, (C₂-C₆) alkynyl, or phenyl group or a OR₂, SR₂ or NR₂R₃ group wherein R₂ and R₃ are as defined above;

R_5 and R_5' , independently of each other, are selected from a hydrogen atom, a (C₁-C₆) alkyl group, a phenyl group, a substituted phenyl group or a (C₁-C₆) alkylphenyl group, which may or may not be substituted, or, R_5 and R_5' together form a straight or branched hydrocarbon chain having from 2 to 6 carbon atoms, optionally comprising one or more double bonds and/or optionally interrupted by a nitrogen or sulfur, oxygen atom;

R_7 and R_8 , independently of each other, are selected from a hydrogen atom and a OR₂ group, R₂ being as defined above,

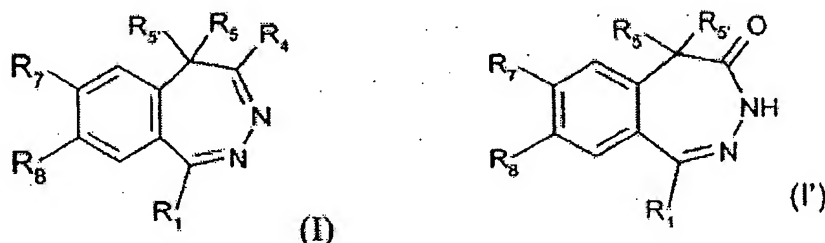
the alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, alkyl and alkynyl groups and the hydrocarbon chain defined above, optionally substituted by one or more identical or different substituents, preferably selected from a halogen atom, an OH, =O, NO₂, NH₂, CN, COOH or CF₃ group, a (C₁-C₆) alkoxy group and a NHCOR₂ or CONR₂R₃ group, wherein R₂ and R₃ are as defined above,

for the preparation of a pharmaceutical composition intended to inhibit a cyclic nucleotide phosphodiesterase, and in particular of phosphodiesterase 4 (PDE4).

2. A compound of General Formula (I) or (I') as defined in claim 1, wherein R_4 , R_5 , R_5' , R_7 and R_8 as are as defined in claim 1 and R_1 is a (C₁-C₆) alkyl group, (C₃-C₆) cycloalkyl group, (C₁-C₆)alkyl(C₆-C₁₈)aryl group, or a (C₅-C₁₈) heteroaryl group comprising 1 to 3 heteroatoms, or a OR₂, SR₂ or NR₂R₃ group wherein: (i) R₂ and R₃, independently of each other, are selected from a hydrogen atom, a (C₁-C₆)alkyl group, (C₃-C₆) cycloalkyl(C₆-C₁₂)aryl group, or a (C₅-C₁₂) heteroaryl group comprising 1 to 3

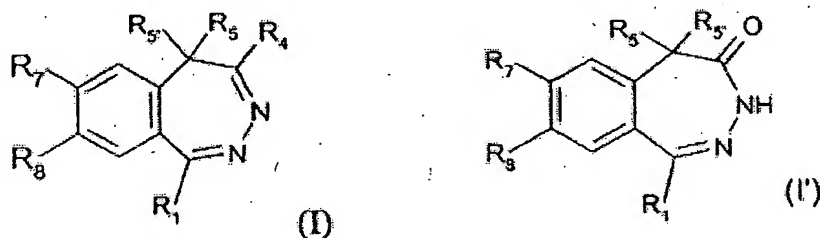
heteroatoms; or (ii) R₂ and R₃ together form a straight or branched hydrocarbon chain having from 2 to 6 carbon atoms, optionally comprising one or more double bonds and/or optionally interrupted by a nitrogen, sulfur or oxygen atom.

3. A compound of General Formula (I) or (I')



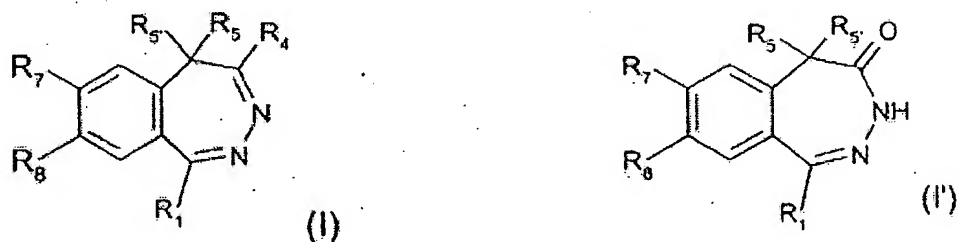
wherein R₁, R₄, R₅, R_{5'}, R₇ and R₈ as are defined in claim 1, excluding compounds of Formula (I) wherein R₅ represents a substituted phenyl or (C₁-C₆) alkyl radical and R_{5'} represents an hydrogen atom, and excluding compounds of Formula (I) wherein R₅ and R_{5'} simultaneously represent a hydrogen atom, in particular when R₇ and R₈ represent a methoxy group and R₁ represents a diethoxyphenyl or 3-chlorophenyl group.

4. A compound of General Formula (I) or (I')



wherein R₄, R₅, R_{5'}, R₇ and R₈ are as defined in claim 1 and R₁ is a heteroaryl group.

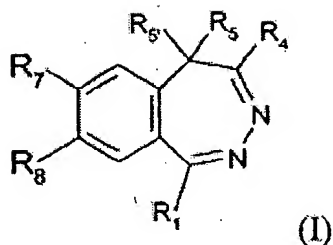
5. A compound of General Formula (I) or (I')



wherein R₁, R₄, R₅ and R_{5'} [sic] are as defined in claim 1 and R₇ and R₈ represent an, ethoxy group, with the exception of the compound 1-(2-chlorophenyl)-4-methyl-7,8-diethoxy-5H-2,3-benzodiazepine.

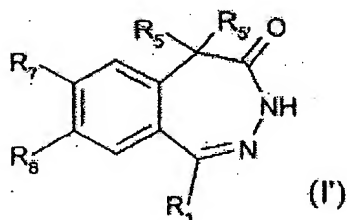
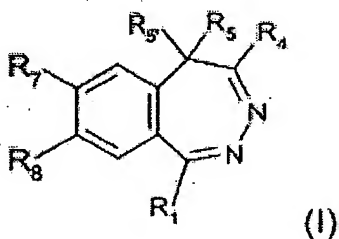
6. A compound of Formula (I) according to claim 5 wherein R₄ and R₅ represent a hydrogen atom or a (C₁-C₆) alkyl radical, R₄ and R₅ not [each] simultaneously being an hydrogen atom, and R₅ preferably representing a (C₁-C₆) alkyl radical.

7. A compound of General Formula (I)



wherein R_1 , R_5 , R_5' [sic], R_7 and R_8 are as defined in claim 1 and R_4 is a halogen atom, a (C_2-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkynyl, or phenyl group or an OR_2 , SR_2 or NR_2R_3 group wherein R_2 and R_3 are as defined in claim 1.

8. A compound of General Formula (I) or (I')



wherein R_4 , R_5 , R_5' [sic], R_7 and R_8 are as defined in claim 1 and R_1 is: (i) a (C_1-C_6) alkyl group, (C_3-C_6) cycloalkyl group, or (C_5-C_{12}) heteroaryl group comprising 1 to 3 heteroatoms; or (ii) an OR_2 , SR_2 or NR_2R_3 group wherein R_2 and R_3 are as defined in claim 1.

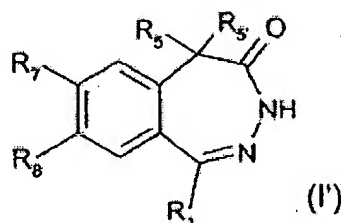
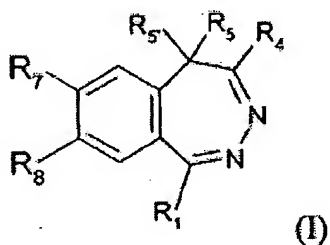
9. A compound of General Formula (I) as defined in claim 1, characterized in that R_4 is selected from a halogen atom, and preferably chlorine, a (C_2-C_6) alkynyl group, or a NR_2R_3 group wherein: (i) R_2 and R_3 , independently of each other, are selected from a hydrogen atom, a (C_1-C_6) alkyl or a (C_1-C_6) hydroxyalkyl group; or (ii) R_2 and R_3 together form a chain of the formula $-(CH_2)_m-(O)_n-(CH_2)_2-$ wherein m is an whole number from 2 to 3 and n is equal to 0 or 1.

10. A compound of General Formula (I) as defined in claim 1, characterized in that R_4 represents an NR_2R_3 group wherein: (i) R_2 represents a hydrogen atom and R_3 is selected from a (C_1-C_6) alkyl or (C_1-C_6) hydroxyalkyl group; or (ii) R_2 and R_3 together form a chain of the formula $(CH_2)_m-(O)_n-(CH_2)_2$ wherein m is an whole number from 2 to 3, and preferably equal to 2, and n is equal to 0 or 1.

11. A compound of General Formula (I') as defined in claim 1, characterized in that R_4 is a substituted phenyl group or an optionally substituted naphthyl group.

12. A compound of General Formula (I) according to claim 1, characterized in that R_1 is an unsubstituted phenyl group, R_4 is a halogen, a (C_2-C_6) alkyl or (C_2-C_6) alkynyl group, or an NR_2R_3 group wherein: (i) R_2 and R_3 , independently of each other, are selected from a hydrogen atom or a (C_1-C_6) alkyl group; or (ii) R_2 and R_3 together form a $(CH_2)_n$ group, n being a whole number between 3 and 6 inclusive, or a $(CH_2)_2(O)(CH_2)_2$ group, R_5 and R_5' are [each] a hydrogen atom and R_7 and R_8 [each] represent an OMe group.

13. A compound of General Formula (I) or (I')



wherein R₁ is a heteroaryl group, R₇ and R₈ [each] represent a, ethoxy group, and R₄, R₅ and R_{5'} [sic] are as defined in claim 1.

14. A compound according to claim 13, characterized in that R₄ is a (C₁-C₃) alkyl group, R₅ is a hydrogen atom or a (C₁-C₃) alkyl group, and R_{5'} is a hydrogen atom.

15. A compound according to [any] one of claims 2 to 14 selected from the following compounds:

- 7,8-dimethoxy-1-(2-naphthyl)-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-one,
- 1-(4-chlorophenyl)-7,8-dimethoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-one,
- 7,8-dimethoxy-1-(4-phenylphenyl)-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-one,
- 1-(5-chloro-2-naphthyl)-7,8-dimethoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-one,
- 1-(2-benzo[b]thienyl)-7,8-dimethoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-one,
- 1-(3-chlorophenyl)-7,8-diethoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-one,
- 1-(benzo[b]thienyl)-7,8-diethoxy-5-ethyl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-one,
- 7,8-dimethoxy-1-(3-phenylphenyl)-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-one,
- 1-(benzo[b]thienyl)-7,8-diethoxy-5-ethyl-4-methyl-5H-2,3-benzodiazepine,
- 1-(benzo[b]thienyl)-7,8-diethoxy-4-methyl-5H-2,3-benzodiazepine,
- 1-(2-benzo[b]thienyl)-7,8-diethoxy-5-*n*-propyl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-one,

ne,

- 1-(cinnamyl)-7,8-diethoxy-5-ethyl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-one
- 7,8-diethoxy-5-ethyl-1-(2-fluorophenyl)-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-one
- 1-(2-chlorophenyl)-7,8-diethoxy-5-ethyl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-one
- 7,8-diethoxy-5-ethyl-1-(2-hydroxyphenyl)-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-one
- 7,8-diethoxy-5-ethyl-1-(2-methoxyphenyl)-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-one
- 1-(2-benzo[b]thienyl)-7,8-diethoxy-4-methyl-5-N-propyl-5H-2,3-benzodiazepine
- 1-(cinnamyl)-7,8-diethoxy-5-ethyl-4-methyl-5H-2,3-benzodiazepine
- 7,8-diethoxy-5-ethyl-1-(2-fluorophenyl)-4-methyl-5H-2,3-benzodiazepine
- 1-(2-chlorophenyl)-7,8-diethoxy-5-ethyl-4-methyl-5H-2,3-benzodiazepine
- 7,8-diethoxy-5-ethyl-1-(2-hydroxyphenyl)-4-methyl-5H-2,3-benzodiazepine
- 7,8-diethoxy-5-ethyl-1-(2-methoxyphenyl)-4-methyl-5H-2,3-benzodiazepine

and salts thereof.

16. A composition comprising a compound according to [any] one of claims 2 to 15 and a pharmaceutically acceptable vehicle or excipient.

17. Use of a compound according to [any] one of claims 2 to 15 for the preparation of a drug intended for the treatment of a central nervous system pathology.

18. Use of a compound according to [any] one of claims 2 to 15 for the preparation of a drug intended for the treatment of neuroinflammation.

19. Use of a compound according to [any] one of claims 2 to 15 for the preparation of a drug intended for the treatment of depression.

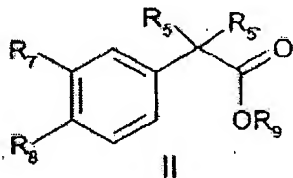
20. A method of preparing a compound according to one of claims 1 to 15, comprising reacting a compound of Formula (I) wherein R_4 is a chlorine atom with:

- if R_4 is a NR_2R_3 group, a compound of the formula HNR_3R_4 , in a protic solvent at ambient temperature;
- if R_4 is a (C_1-C_6) alkyl group, a compound of the formula R_4Li , in an anhydrous solvent at a temperature of between -20 and $-80^\circ C$;
- if R_4 is a (C_1-C_6) alkyl group, a compound of the formula 1-alkenylcatecholborane, in the presence of a palladium catalyst, in an acetonitrile type solvent, at a temperature of between 50 and $80^\circ C$;
- if R_4 in the formula of the end product is a (C_1-C_6) alkyn-1-yle group, by reaction with a compound of the formula R_4H in the presence of copper iodide, palladium chloride, triphenylphosphine, and a base ;
- if R_4 in the formula of the end product is a (C_6-C_{12}) aryl group, by reaction with a compound of the formula $R_4B(OH)_2$, potassium phosphate and *tetrakis*-(triphenylphosphine)Pd(0), at a temperature of between 80 and $120^\circ C$, and preferably approximately $100^\circ C$;
- if R_4 in the formula of the end product is a OR_2 group, by reaction with an alcohol of the formula HOR_2 at ambient temperature;
- if R_4 in the formula of the end product is a SR_2 group, by reaction with a thiol of the formula R_4SH ; or
- if R_4 in the formula of the end product is an SH group, by treating compounds wherein R_4 is an OH group with Lawesson's reagent.

21. A method of preparing of a compound of Formula (I) according to claim 1, wherein R_4 represents a chlorine atom, comprising reacting a compound of Formula (I') as defined in claim 1 with $POCl_3$.

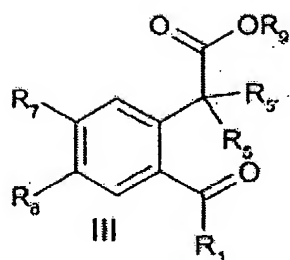
22. A method of preparing of a compound of General Formula (I') according to claim 1, comprising the following steps:

- reacting a compound of General Formula (II)



wherein R_5 , R_5' , R_7 and R_8 are as defined in claim 1 and R_9 represents a C_1-C_4 alkyl group, and preferably methyl, with a compound which comprises an acylating group of the formula R_1CO , to obtain a compound of Formula (III) wherein R_1 , R_5 , R_5' , R_7 and R_8 are as defined in claim 1; and

- reacting the compound of Formula (III)



with hydrazine to obtain a compound of Formula (I') wherein R_1 , R_5 , R_5' , R_7 and R_8 are as defined in claim 1.

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
7 novembre 2002 (07.11.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 02/088096 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :

C07D 243/00, 409/04, 405/04, 413/04, A61K 31/55,
C07D 409/04 // (C07D 333/00, 243:00)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR02/01428

(22) Date de dépôt international : 25 avril 2002 (25.04.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :

01/05648 26 avril 2001 (26.04.2001) FR

(71) Déposants (pour tous les États désignés sauf US) :
NEURO3D [FR/FR]; 12, allée Nathan Katz, F-68100
Mulhouse (FR). UNIVERSITE LOUIS PASTEUR
[FR/FR]; 4, rue Blaise Pascal, F-67000 Strasbourg (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : BOUR-
GUIGNON, Jean-Jacques [FR/FR]; 14, rue de Bruhly,
F-67150 Hipsheim (FR). LAGOUGE, Yan [FR/FR]; 16,
cité Spach, F-67000 Strasbourg (FR). LUGNIER, Claire
[FR/FR]; 37, rue d'Ypres, F-67000 Strasbourg (FR).

(74) Mandataire : TEZIER HERMAN, Béatrice; Becker et
Associés, 35, rue des Mathurins, F-75008 Paris (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR,
IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ,
CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US
seulement

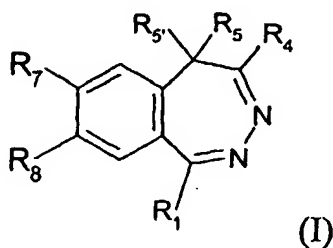
Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

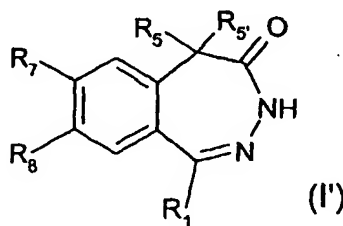
En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: COMPOUNDS INHIBITING CYCLIC NUCLEOTIDE PHOSPHODIESTERASES, PREPARATION AND USES
THEREOF

(54) Titre : COMPOSÉS INHIBITEURS DES PHOSPHODIESTERASES DES NUCLEOTIDES CYCLIQUES, PREPARATION
ET UTILISATIONS



(I)



(I')

(57) Abstract: The invention concerns novel 2,3-benzodiazepine derivatives and their uses in the therapeutic field. The invention also concerns methods for preparing them and novel synthesis intermediates. The inventive compounds correspond more particularly to general formula (I) or (I').

(57) Abrégé : L'invention concerne de nouveaux dérivés de type 2,3-benzodiazépines et leurs applications dans le domaine thérapeutique. Elle concerne également des procédés pour leur préparation et de nouveaux intermédiaires de synthèse. Les composés de l'invention répondent plus particulièrement à la formule générale (I) ou (I').

WO 02/088096 A1

Composés inhibiteurs des phosphodiesterases des nucléotides cycliques, préparation et utilisations

L'invention concerne de nouveaux dérivés de type 2,3-benzodiazépines et
5 leurs applications dans le domaine thérapeutique. Elle concerne également des
procédés pour leur préparation et de nouveaux intermédiaires de synthèse.

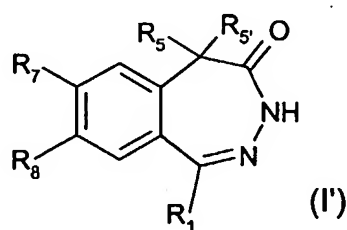
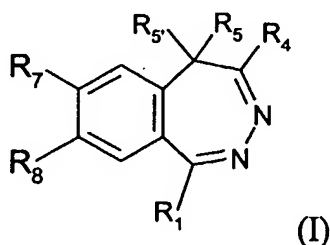
Les composés dont la synthèse est décrite dans la présente invention sont
nouveaux et présentent des propriétés pharmacologiques très intéressantes : ce
10 sont des inhibiteurs des phosphodiesterases des nucléotides cycliques et tout
particulièrement de l'AMPC-phosphodiesterase de type 4 (PDE4), et à ce titre, ils
présentent des applications thérapeutiques très intéressantes.

Les fonctions de la plupart des tissus sont modulées par des substances
endogènes (hormones, transmetteurs, etc.) ou exogènes. Certaines de ces
15 substances voient leur effet biologique relayé au niveau intracellulaire par des
effecteurs enzymatiques, comme l'adénylate cyclase ou la guanylate cyclase. La
stimulation de ces enzymes entraîne une élévation des taux intracellulaire d'AMP
cyclique (AMPC) ou de GMP cyclique (GMPc), seconds messagers impliqués
dans la régulation de nombreuses activités cellulaires. Ces nucléotides cycliques
20 sont dégradés par une famille d'enzymes, les phosphodiesterases (PDE), divisée
en au moins 7 groupes. L'un d'entre eux, la PDE4, est présente dans de très
nombreux tissus (cœur, cerveau, muscle lisse vasculaire ou trachéobronchique,
etc...) et hydrolyse spécifiquement l'AMP cyclique.

Les inhibiteurs de PDE4, en ralentissant la dégradation de l'AMP cyclique,
25 augmentent ou maintiennent le taux d'AMPC dans les cellules, et trouvent leur
application en particulier dans le traitement de maladies inflammatoires ou de
pathologies de la musculature lisse trachéobronchique, en associant à la fois un
effet anti-inflammatoire à une relaxation du muscle lisse.

La demanderesse a maintenant mis en évidence les effets inhibiteurs de phosphodiesterases de nucléotides cycliques de certaines 2,3-benzodiazépines ou benzodiazépin-4-ones, notamment inhibiteurs de la PDE4. L'invention décrit également de nouveaux composés présentant une puissante activité inhibitrice de la PDE4, et possèdent préférentiellement un excellent profil de sélectivité vis-à-vis des autres isoformes de PDE, notamment une action faible sur la PDE3. En outre, les composés préférés selon l'invention possèdent des propriétés anti-inflammatoires et/ou des effets centraux importants (anticonvulsivants, anxiolytiques, sédatifs, antidépresseurs), et sont avantageusement dénués d'effets hypotenseurs ou émétiques.

L'invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation de composés de formule générale (I) ou (I')



dans lesquelles :

. R₁ est un groupe (C₁-C₆) alkyle, (C₃-C₆) cycloalkyle, (C₆-C₁₈) aryle, (C₆-C₁₈)aryle(C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₆)alkyle(C₆-C₁₈)aryle, (C₅-C₁₈) hétéroaryle comportant 1 à 3 hétéroatomes, ou un groupe OR₂, SR₂ ou NR₂R₃ dans lequel (i) R₂ et R₃, indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₆) alkyle, (C₃-C₆) cycloalkyle (C₆-C₁₂) aryle, (C₅-C₁₂) hétéroaryle comportant 1 à 3 hétéroatomes ou (ii) R₂ et R₃ forment ensemble une chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée ayant de 2 à 6 atomes de carbone, comportant éventuellement une ou plusieurs doubles liaisons et/ou éventuellement interrompue par un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote ;

. R_4 est un atome d'halogène ou un groupe (C_1-C_6) alkyle, (C_2-C_6) alkényle, (C_2-C_6) alkynyle, phényle ou un groupe OR_2 , SR_2 ou NR_2R_3 dans lequel R_2 et R_3 sont tels que définis ci-dessus ;

5

. R_5 et R_5' , indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe (C_1-C_6) alkyle, un groupe phényle, un groupe phényle substitué ou un groupe (C_1-C_6) alkylphényle, substitué ou non, ou, R_5 et R_5' forment ensemble une chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée ayant de 2 à 6
10 atomes de carbone, comportant éventuellement une ou plusieurs doubles liaisons et/ou éventuellement interrompue par un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote ;

. R_7 et R_8 , indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi un atome d'hydrogène et un groupe OR_2 , R_2 étant tel que défini ci-avant,

15

les groupes alkyle, cycloalkyle, aryle, hétéroaryle, alkényle, alkynyle et la chaîne hydrocarbonée définie ci-dessus étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis de préférence parmi un atome d'halogène, un groupe OH, =O, NO_2 , NH_2 , CN, COOH, CF_3 , un groupe
20 (C_1-C_6) alkoxy et un groupe $NHCOR_2$ ou $CONR_2R_3$, dans lequel R_2 et R_3 sont tels que définis ci-avant,

pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à l'inhibition d'une phosphodiesterase des nucléotides cycliques, notamment de la
25 phosphodiesterase 4 (PDE4). L'invention concerne plus particulièrement l'utilisation des composés ci-dessus pour le traitement des pathologies impliquant une dérégulation des taux intracellulaires d'AMP cyclique.

L'invention a également pour objet des composés nouveaux de formule générale (I) ou (I') telles que définies ci-dessous.

30

L'invention concerne également des compositions pharmaceutiques comprenant un ou plusieurs composés tels que définis ci-avant, et un véhicule ou un excipient acceptable sur le plan pharmaceutique.

- 5 Selon l'invention, le terme "alkyle" désigne un radical hydrocarboné linéaire ou ramifié ayant avantageusement de 1 à 6 atomes de carbone, tel que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, *tert*-butyle, pentyle,

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
7 novembre 2002 (07.11.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 02/088096 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :

C07D 243/00, 409/04, 405/04, 413/04, A61K 31/55,
C07D 409/04 // (C07D 333/00, 243:00)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR02/01428

(22) Date de dépôt international : 25 avril 2002 (25.04.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :

01/05648 26 avril 2001 (26.04.2001) FR

(71) Déposants (pour tous les États désignés sauf US) :

NEURO3D [FR/FR]; 12, allée Nathan Katz, F-68100
Mulhouse (FR). UNIVERSITE LOUIS PASTEUR
[FR/FR]; 4, rue Blaise Pascal, F-67000 Strasbourg (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : BOUR-
GUIGNON, Jean-Jacques [FR/FR]; 14, rue de Bruhly,
F-67150 Hipsheim (FR). LAGOUGE, Yan [FR/FR]; 16,
cité Spach, F-67000 Strasbourg (FR). LUGNIER, Claire
[FR/FR]; 37, rue d'Ypres, F-67000 Strasbourg (FR).

(74) Mandataire : TEZIER HERMAN, Béatrice; Becker et
Associés, 35, rue des Mathurins, F-75008 Paris (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR,
IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ,
CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US
seulement

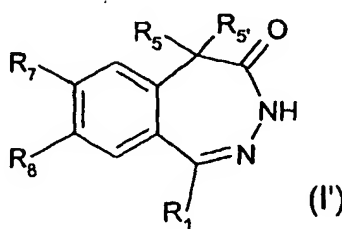
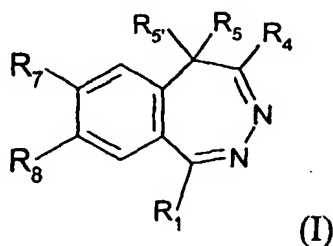
Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: COMPOUNDS INHIBITING CYCLIC NUCLEOTIDE PHOSPHODIESTERASES, PREPARATION AND USES
THEREOF

(54) Titre : COMPOSES INHIBITEURS DES PHOSPHODIESTERASES DES NUCLEOTIDES CYCLIQUES, PREPARATION
ET UTILISATIONS



(57) Abstract: The invention concerns novel 2,3-benzodiazepine derivatives and their uses in the therapeutic field. The invention also concerns methods for preparing them and novel synthesis intermediates. The inventive compounds correspond more particularly to general formula (I) or (I').

(57) Abrégé : L'invention concerne de nouveaux dérivés de type 2,3-benzodiazépines et leurs applications dans le domaine thérapeutique. Elle concerne également des procédés pour leur préparation et de nouveaux intermédiaires de synthèse. Les composés de l'invention répondent plus particulièrement à la formule générale (I) ou (I').

WO 02/088096 A1

Composés inhibiteurs des phosphodiesterases des nucléotides cycliques, préparation et utilisations

L'invention concerne de nouveaux dérivés de type 2,3-benzodiazépines et
5 leurs applications dans le domaine thérapeutique. Elle concerne également des
procédés pour leur préparation et de nouveaux intermédiaires de synthèse.

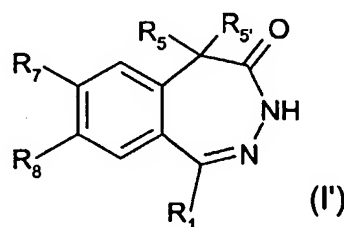
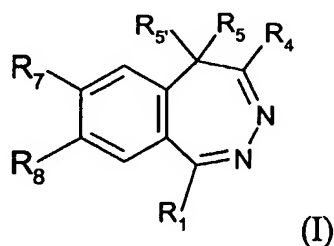
Les composés dont la synthèse est décrite dans la présente invention sont
nouveaux et présentent des propriétés pharmacologiques très intéressantes : ce
10 sont des inhibiteurs des phosphodiesterases des nucléotides cycliques et tout
particulièrement de l'AMPc-phosphodiesterase de type 4 (PDE4), et à ce titre, ils
présentent des applications thérapeutiques très intéressantes.

Les fonctions de la plupart des tissus sont modulées par des substances
endogènes (hormones, transmetteurs, etc.) ou exogènes. Certaines de ces
15 substances voient leur effet biologique relayé au niveau intracellulaire par des
effecteurs enzymatiques, comme l'adénylate cyclase ou la guanylate cyclase. La
stimulation de ces enzymes entraîne une élévation des taux intracellulaire d'AMP
cyclique (AMPc) ou de GMP cyclique (GMPc), seconds messagers impliqués
dans la régulation de nombreuses activités cellulaires. Ces nucléotides cycliques
20 sont dégradés par une famille d'enzymes, les phosphodiesterases (PDE), divisée
en au moins 7 groupes. L'un d'entre eux, la PDE4, est présente dans de très
nombreux tissus (cœur, cerveau, muscle lisse vasculaire ou trachéobronchique,
etc...) et hydrolyse spécifiquement l'AMP cyclique.

Les inhibiteurs de PDE4, en ralentissant la dégradation de l'AMP cyclique,
25 augmentent ou maintiennent le taux d'AMPc dans les cellules, et trouvent leur
application en particulier dans le traitement de maladies inflammatoires ou de
pathologies de la musculature lisse trachéobronchique, en associant à la fois un
effet anti-inflammatoire à une relaxation du muscle lisse.

La demanderesse a maintenant mis en évidence les effets inhibiteurs de phosphodiesterases de nucléotides cycliques de certaines 2,3-benzodiazépines ou benzodiazépin-4-ones, notamment inhibiteurs de la PDE4. L'invention décrit également de nouveaux composés présentant une puissante activité inhibitrice de la PDE4, et possèdent préférentiellement un excellent profil de sélectivité vis-à-vis des autres isoformes de PDE, notamment une action faible sur la PDE3. En outre, les composés préférés selon l'invention possèdent des propriétés anti-inflammatoires et/ou des effets centraux importants (anticonvulsivants, anxiolytiques, sédatifs, antidépresseurs), et sont avantageusement dénués d'effets hypotenseurs ou émétiques.

L'invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation de composés de formule générale (I) ou (I')



dans lesquelles :

. R₁ est un groupe (C₁-C₆) alkyle, (C₃-C₆) cycloalkyle, (C₆-C₁₈) aryle, (C₆-C₁₈) aryle(C₁-C₄) alkyle, (C₁-C₆) alkyle(C₆-C₁₈) aryle, (C₅-C₁₈) hétéroaryle comportant 1 à 3 hétéroatomes, ou un groupe OR₂, SR₂ ou NR₂R₃ dans lequel (i) R₂ et R₃, indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₆) alkyle, (C₃-C₆) cycloalkyle (C₆-C₁₂) aryle, (C₅-C₁₂) hétéroaryle comportant 1 à 3 hétéroatomes ou (ii) R₂ et R₃ forment ensemble une chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée ayant de 2 à 6 atomes de carbone, comportant éventuellement une ou plusieurs doubles liaisons et/ou éventuellement interrompue par un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote ;

. R_4 est un atome d'halogène ou un groupe (C_1-C_6) alkyle, (C_2-C_6) alkényle, (C_2-C_6) alkynyle, phényle ou un groupe OR_2 , SR_2 ou NR_2R_3 dans lequel R_2 et R_3 sont tels que définis ci-dessus ;

5

. R_5 et R_5' , indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe (C_1-C_6) alkyle, un groupe phényle, un groupe phényle substitué ou un groupe (C_1-C_6) alkylphényle, substitué ou non, ou, R_5 et R_5' forment ensemble une chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée ayant de 2 à 6
10 atomes de carbone, comportant éventuellement une ou plusieurs doubles liaisons et/ou éventuellement interrompue par un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote ;

. R_7 et R_8 , indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi un atome d'hydrogène et un groupe OR_2 , R_2 étant tel que défini ci-avant,

15

les groupes alkyle, cycloalkyle, aryle, hétéroaryle, alkényle, alkynyle et la chaîne hydrocarbonée définie ci-dessus étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis de préférence parmi un atome d'halogène, un groupe OH, =O, NO_2 , NH_2 , CN, COOH, CF_3 , un groupe
20 (C_1-C_6) alkoxy et un groupe $NHCOR_2$ ou $CONR_2R_3$, dans lequel R_2 et R_3 sont tels que définis ci-avant,

pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à l'inhibition d'une phosphodiesterase des nucléotides cycliques, notamment de la
25 phosphodiesterase 4 (PDE4). L'invention concerne plus particulièrement l'utilisation des composés ci-dessus pour le traitement des pathologies impliquant une dérégulation des taux intracellulaires d'AMP cyclique.

L'invention a également pour objet des composés nouveaux de formule générale (I) ou (I') telles que définies ci-dessous.

L'invention concerne également des compositions pharmaceutiques comprenant un ou plusieurs composés tels que définis ci-avant, et un véhicule ou un excipient acceptable sur le plan pharmaceutique.

5 Selon l'invention, le terme "alkyle" désigne un radical hydrocarboné linéaire ou ramifié ayant avantageusement de 1 à 6 atomes de carbone, tel que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, *tert*-butyle, pentyle, néopentyle, n-hexyle. Les groupes en C₁-C₄ sont préférés. Les groupes alkyles peuvent être substitués par un groupe aryle tel que défini ci-après, auquel cas on
10 parle de groupe arylalkyle. Des exemples de groupes arylalkyle sont notamment benzyle et phénétyle.

Le terme « cycloalkyle » désigne un système hydrocarboné cyclique, pouvant comprendre avantageusement de 3-6 atomes de carbone et être mono- ou poly-cyclique. On peut citer notamment les groupes cyclopropyle et cyclohexyle.

15 Les groupes « aryle » sont des systèmes hydrocarbonés aromatiques mono-, bi- ou tri-cycliques, préférentiellement des systèmes hydrocarbonés aromatiques monocycliques ou bi-cycliques ayant de 6 à 18 atomes de carbone, encore plus préférentiellement 6 atomes de carbone. On peut citer par exemple les groupes phényle, naphtyle et bi-phényle.

20 Les groupes « hétéroaryles » désignent des systèmes hydrocarbonés aromatiques tels que définis ci-dessus comprenant un ou plusieurs hétéroatomes cycliques. Il s'agit préférentiellement de systèmes hydrocarbonés aromatiques cycliques comportant de 5 à 18 atomes de carbone et 1 ou plusieurs hétéroatomes cycliques, notamment de 1 à 4 hétéroatomes cycliques choisis parmi N, O ou S.
25 Parmi les groupes hétéroaryle préférés, on peut citer notamment les groupes benzothiényne, benzofuryne, pyrrolidinyle, morpholino, thiazolyle, thiényne, furyne, pyranyle, pyrrolyne, 2H-pyrrolyne, imidazolyle, benzimidazolyle, pyrazolyle, isothiazolyle, isoxazolyle et indolyle.

Les groupes aryles et hétéroaryles peuvent être substitués par un groupe
30 alkyle, alkényne ou alkynyle tels que définis ci-dessus. Dans le cas, d'un aryle ou

d'un hétéroaryle substitué par un groupe alkyle on parle de groupe alkylaryle. Des exemples de groupes alkylaryle sont notamment tolyle, méthylyle et xylyle. Dans le cas, d'un aryle ou d'un hétéroaryle substitué par un groupe alkényle on parle de groupe alkénylaryle. Des exemples de groupes alkénylaryle sont notamment le

5 groupe cinnamyle. Dans le cas, d'un aryle ou d'un hétéroaryle substitué par un groupe alkynyle on parle de groupe alkynylaryle.

Les groupes « alkényles » sont des radicaux hydrocarbonés linéaires ou ramifiés comportant une ou plusieurs double-liaisons. Ils comportent avantageusement de 2 à 6 atomes de carbone et, préférentiellement, 1 ou 2

10 double-liaisons. Les groupes alkényles peuvent être substitués par un groupe aryle tel que défini ci-avant, auquel cas on parle de groupe arylalkényle.

Les groupes « alkynyles » sont des radicaux hydrocarbonés linéaires ou ramifiés comportant une ou plusieurs triple-liaisons. Ils comportent avantageusement de 2 à 6 atomes de carbone et, préférentiellement, 1 ou 2

15 double-liaisons. Les groupes alkynyles peuvent être substitués par un groupe aryle tel que défini ci-avant, auquel cas on parle de groupe arylalkynyle.

Les groupes « alkoxy » correspondent aux groupes alkyle et cycloalkyle définis ci-dessus reliés au noyau par l'intermédiaire d'une liaison -O- (éther). On préfère tout particulièrement les groupes méthoxy ou éthoxy.

20 Par « halogène », on entend un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode.

Par « hétéroatome » on entend un atome choisi parmi O, N et S.

Plus particulièrement, l'invention a pour objet des composés de formule

25 générale (I) ou (I') telle que définie précédemment dans laquelle R_4 , R_5 , R_5' , R_7 et R_8 sont tels que définis ci-dessus et R_1 est un groupe (C_1-C_6) alkyle, (C_3-C_6) cycloalkyle, (C_1-C_6) alkyle (C_6-C_{18}) aryle, (C_5-C_{18}) hétéroaryle comportant 1 à 3 hétéroatomes, ou un groupe OR_2 , SR_2 ou NR_2R_3 dans lequel (i) R_2 et R_3 , indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi un atome d'hydrogène, un

30 groupe (C_1-C_6) alkyle, (C_3-C_6) cycloalkyle (C_6-C_{12}) aryle, (C_5-C_{12}) hétéroaryle

comportant 1 à 3 hétéroatomes ou (ii) R_2 et R_3 forment ensemble une chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée ayant de 2 à 6 atomes de carbone, comportant éventuellement une ou plusieurs doubles liaisons et/ou éventuellement interrompue par un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote.

5

Ainsi, l'invention a plus particulièrement pour objet des composés de formule générale (I) ou (I') telles que définies ci-dessus, dans lesquelles R_1 , R_4 , R_5 , R_5' , R_7 et R_8 sont tels que définis ci-dessus, à l'exclusion des composés dans lesquels :

- 10 - R_1 représente le groupe 3,4-diméthoxyphényle, R_4 représente méthyle, R_5 représente éthyle, R_5' représente hydrogène et R_7 et R_8 représentent méthoxy ;
- R_1 représente le groupe 4-aminophényle, R_4 représente méthyle, R_5 et R_5' représentent hydrogène et R_7 et R_8 représentent méthoxy ;
- 15 - R_1 représente le groupe 3-chlorophényle, R_4 représente méthyle, R_5 et R_5' représentent hydrogène et R_7 et R_8 représentent méthoxy

L'invention a également pour objet des composés de formule générale (I) ou (I') telle que définie précédemment, à l'exclusion des composés de formule (I) dans laquelle R_5 représente un radical (C_1 - C_6) alkyle ou phényl substitué et R_5' représente un atome d'hydrogène et à l'exclusion des composés de formule (I) dans laquelle R_5 et R_5' représentent simultanément un atome d'hydrogène, notamment lorsque R_7 et R_8 représentent un groupe méthoxy et R_1 représente un groupe diéthoxyphényle ou 3-chlorophényle.

25

L'invention a également pour objet des composés de formule générale (I) dans laquelle R_1 , R_4 , R_5 , R_5' , R_7 et R_8 sont tels que définis ci-dessus sous réserve que R_4 ne représente pas méthyle.

L'invention a également pour objet des composés de formule générale (I) dans laquelle R_1 , R_5 , R_5' , R_7 et R_8 sont tels que définis ci-dessus et R_4 est un

30

atome d'halogène ou un groupe (C₂-C₆) alkényle, (C₂-C₆) alkynyle, phényle ou un groupe OR₂, SR₂ ou NR₂R₃ dans lequel R₂ et R₃ sont tels que définis ci-dessus.

L'invention a en outre pour objet des composés de formule générale (I) ou (I') dans laquelle R₄, R₅, R₅', R₇ et R₈ sont tels que définis ci-dessus et R₁ est (i) un groupe (C₁-C₆) alkyle, (C₃-C₆) cycloalkyle ou (C₅-C₁₂) hétéroaryle comportant 1 à 3 hétéroatomes, ou (ii) un groupe OR₂, SR₂ ou NR₂R₃ dans lequel R₂ et R₃ sont tels que définis ci-dessus.

On préfère les composés de formule générale (I) ci-dessus dans laquelle R₄ est choisi parmi un atome d'halogène de préférence chlore, un groupe (C₂-C₆) alkynyle, et un groupe NR₂R₃ dans lequel (i) R₂ et R₃ indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₆) alkyle, (C₁-C₆) hydroxyalkyle ou (ii) R₂ et R₃ forment ensemble une chaîne de formule - (CH₂)_m-(O)_n-(CH₂)₂ dans laquelle m est un nombre entier de 2 à 3 et n est égal à 0 ou 1.

Dans un mode particulier de réalisation de l'invention, R₄ représente le groupe NR₂R₃ dans lequel (i) R₂ représente un atome d'hydrogène et R₃ est choisi parmi un groupe (C₁-C₆) alkyle et (C₁-C₆) hydroxyalkyle ou (ii) R₂ et R₃ forment ensemble une chaîne de formule -(CH₂)_m-(O)_n-(CH₂)₂- dans laquelle m est un nombre entier de 2 à 3, de préférence égal à 2, et n est égal à 0 ou 1. Un groupe particulier comprend les composés dans lesquels R₄ représente le groupe NR₂R₃, R₂ et R₃ représentant chacun un groupe (C₁-C₆) alkyle.

Dans un mode particulier de réalisation de l'invention, les composés de formule (I') sont tels que définis ci-dessus avec R₁ est un groupe phényle substitué ou un groupe naphtyle éventuellement substitué.

Selon un autre mode de réalisation de l'invention, les composés de formule générale (I) ou (I') sont tels que définis ci-avant avec R₁ est un groupe (C₆-C₁₈) aryle, de préférence un groupe phényle non substitué.

Un autre groupe préféré comprend les composés de formule générale (I) ou (I') telle que définie ci-dessus dans lesquelles R₁ est un groupe hétéroaryle,

substitué ou non. De tels composés présentent une action inhibitrice des phosphodiesterases particulièrement prononcée.

Un autre groupe particulièrement préféré est constitué par les composés de
5 formule générale (I) ou (I') telles que définies ci-dessus dans lesquelles R_7 et R_8 représentent un groupe éthoxy, à l'exception du composé 1-(2-chlorophényl)-4-méthyl-7,8-diéthoxy-5*H*-2,3-benzodiazépine. Comme illustré dans les exemples, de tels composés présentent une action inhibitrice des phosphodiesterases particulièrement prononcée.

10 Dans ce cadre, les composés préférés de formule (I) sont ceux pour lesquels de formule (I) dans laquelle R_4 et R_5 représentent un atome d'hydrogène ou un radical (C1-C6) alkyle, R_4 et R_5 n'étant pas simultanément un atome d'hydrogène, R_5 représentant avantageusement un radical (C1-C6) alkyle.

15 Des composés particuliers sont les composés de formule générale (I) dans laquelle R_1 est un groupe phényle non substitué, R_4 est un halogène, un groupe (C₂-C₆) alkyle, (C₂-C₆) alkynyle, ou un groupe NR_2R_3 dans lequel (i) R_2 et R_3 , indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆) alkyle ou (ii) R_2 et R_3 forment ensemble un groupe $(CH_2)_n$, n étant
20 un entier compris entre 3 et 6 inclus ou un groupe $(CH_2)_2O(CH_2)_2$, R_5 et R_5' sont un atome d'hydrogène et R_7 et R_8 représentent un groupe OMe.

D'autres composés particulièrement avantageux sont les composés de formule générale (I) ou (I') dans laquelle R_1 est un groupe hétéroaryle, R_7 et R_8
25 représentent un groupe éthoxy, et R_4 , R_5 et R_5' sont tels que définis ci-avant. De préférence, R_4 est un groupe (C₁-C₃)alkyle, R_5 est un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₃)alkyle, et R_5' est un atome d'hydrogène.

De manière générale les composés de formule (I) ou (I') présentant
30 l'activité la meilleure sont ceux pour lesquels :

- R₁ est un groupe phényle substitué (en particulier 4-chlorophényle, fluorophényle, bromophényle, hydroxyphényle ou méthoxyphényle), 2-benzo[b]thiényle, 4-(2-furyl)phényle, 2-naphtyl, 4-biphényle, cinnamyle, et/ou
- 5 - R₄ est un groupe (C₁-C₆) alkyle, (C₂-C₆) alkynyle, ou un groupe SH, OH, en particulier un groupe (C₁-C₃) alkyle, notamment méthyle ou éthyle ; et/ou
- R₅ et R₅' sont un atome d'hydrogène et/ou
- R₅ est un groupe (C₁-C₃) alkyle, notamment éthyle ou propyle, et R₅' est
10 un atome d'hydrogène, et/ou
- R₇ et R₈ représentent le groupe méthoxy ou éthoxy, de préférence éthoxy.

Les composés tout particulièrement préférés sont les suivants :

- Tofisopam, Girisopam, Nérissopam,
- 15 -7,8-diméthoxy-1-(2-naphtyl)-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,
- 1-(4-chlorophényle)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,
- 7,8-diméthoxy-1-[(4-phényle)phényle]-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,
- 1-(5-chloro-2-naphtyl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,
- 1-(2-benzo[b]thiényle)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,
- 20 -1-(3-chlorophényle)-7,8-diéthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,
- 1-(benzo[b]thiényle)-7,8-diéthoxy-5-éthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,
- 7,8-diméthoxy-1-[(3-phényle)phényle]-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,
- 1-(benzo[b]thiényle)-7,8-diéthoxy-5-éthyl-4-méthyl-5*H*-2,3-benzodiazépine,
- 25 -1-(benzo[b]thiényle)-7,8-diéthoxy-4-méthyl-5*H*-2,3-benzodiazépine,
- 1-(2-benzo[b]thiényle)-7,8-diéthoxy-5-*n*-propyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,
- 1-(cinnamyle)-7,8-diéthoxy-5-éthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 7,8-diéthoxy-5-éthyl-1-(2-fluorophényle)-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-
30 one

- 1-(2-chlorophényl)-7,8-diéthoxy-5-éthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 7,8-diéthoxy-5-éthyl-1-(2-hydroxyphényl)-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 5 -7,8-diéthoxy-5-éthyl-1-(2-méthoxyphényl)-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-4-méthyl-5-*n*-propyl-5*H*-2,3-benzodiazépine
- 1-(cinnamyl)-7,8-diéthoxy-5-éthyl-4-méthyl-5*H*-2,3-benzodiazépine
- 7,8-diéthoxy-5-éthyl-1-(2-fluorophényl)-4-méthyl-5*H*-2,3-benzodiazépine
- 10 -1-(2-chlorophényl)-7,8-diéthoxy-5-éthyl-4-méthyl-5*H*-2,3-benzodiazépine
- 7,8-diéthoxy-5-éthyl-1-(2-hydroxyphényl)-4-méthyl-5*H*-2,3-benzodiazépine
- 7,8-diéthoxy-5-éthyl-1-(2-méthoxyphényl)-4-méthyl-5*H*-2,3-benzodiazépine

15 D'autres composés particuliers au sens de l'invention sont les composés suivants :

- 7,8-diméthoxy-1-phényl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,
- 1-(3-chlorophényl)-7,8-diméthoxy-4-méthyl-5*H*-2,3-benzodiazépine,
- 7,8-diméthoxy-4-méthylamino-1-phényl-5*H*-2,3-benzodiazépine,
- 20 7,8-diméthoxy-1-phényl-4-(pyrrolidin-1-yl)-5*H*-2,3-benzodiazépine,
- 7,8-diméthoxy-4-(*N,N*-diméthylamino)-1-phényl-5*H*-2,3-benzodiazépine,
- 7,8-diméthoxy-1-phényl-4-*n*-propylamino-5*H*-2,3-benzodiazépine,
- 7,8-diméthoxy-4-(1-morpholino)-1-phényl-5*H*-2,3-benzodiazépine,
- 4-(2-hydroxyéthylamino)-7,8-diméthoxy-1-phényl-5*H*-2,3-benzodiazépine,
- 25 4-chloro-7,8-diméthoxy-1-phényl-5*H*-2,3-benzodiazépine,
- 7,8-diméthoxy-1-phényl-4-(prop-1-ynyl)-5*H*-2,3-benzodiazépine,
- 7,8-diméthoxy-1-phényl-4-*n*-propyl-5*H*-2,3-benzodiazépine,
- 4-*n*-butyl-7,8-diméthoxy-1-phényl-5*H*-2,3-benzodiazépine,
- 4-mercapto-7,8-diméthoxy-1-phényl-5*H*-2,3-benzodiazépine,
- 30 7,8-diméthoxy-5-méthyl-1-phényl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,

- 4,7,8-triméthoxy-1-phényl-5*H*-2,3-benzodiazépine,
1-benzyl-3,5-dihydro-7,8-diméthoxy-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,
7,8-diméthoxy-1-(7-méthoxy-2-nathtyl)-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,
5 7,8-diméthoxy-4-méthyl-1-phényl-5*H*-2,3-benzodiazépine,
1-(4-*tert*-butylphényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,
1-(2-benzo[b]thiényl)-7-méthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,
1-(3-chloro-2-benzo[b]thiényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,
10 1-(4-bromophényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,
1-(2,4-dichlorophényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,
1-(4-iodophényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,
1-(3-chlorophényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,
1-(5-chloro-2-benzo[b]furyl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-
15 4-one, et
1-(4-bromophényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.

Les composés de l'invention peuvent être sous forme de sels, notamment de sels d'addition basiques ou acides, préférentiellement compatibles avec un
20 usage pharmaceutique. Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer, à titre non limitatif, les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléique, citrique, ascorbique, méthane ou éthanesulfonique, camphorique, etc. Parmi les bases
25 pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif, l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la *tert*-butylamine, etc.

L'invention a également pour objet une composition comprenant un composé tel que défini ci-dessus et un véhicule ou un excipient acceptable sur le
30 plan pharmaceutique.

Les composés ou compositions selon l'invention peuvent être administrés de différentes manières et sous différentes formes. Ainsi, ils peuvent être injectés par voie systémique ou orale, comme par exemple par voie intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée, trans-dermique, intra-artérielle, etc., les voies intraveineuse, intra-musculaire, sous-cutanée et orale étant préférées. Pour les injections, les composés sont généralement conditionnés sous forme de suspensions liquides, qui peuvent être injectées au moyen de seringues ou de perfusions, par exemple. A cet égard, les composés sont généralement dissous dans des solutions salines, physiologiques, isotoniques, tamponnées, etc., compatibles avec un usage pharmaceutique et connues de l'homme du métier. Ainsi, les compositions peuvent contenir un ou plusieurs agents ou véhicules choisis parmi les dispersants, solubilisants, stabilisants, conservateurs, etc. Des agents ou véhicules utilisables dans des formulations liquides et/ou injectables sont notamment la méthylcellulose, l'hydroxyméthylcellulose, la carboxyméthylcellulose, le polysorbate 80, le mannitol, la gélatine, le lactose, des huiles végétales, l'acacia, etc.

Les composés peuvent également être administrés sous forme de gels, huiles, comprimés, suppositoires, poudres, gélules, capsules, etc., éventuellement au moyen de formes galéniques ou de dispositifs assurant une libération prolongée et/ou retardée. Pour ce type de formulation, on utilise avantageusement un agent tel que la cellulose, des carbonates ou des amidons.

Il est entendu que le débit et/ou la dose injectée peuvent être adaptés par l'homme du métier en fonction du patient, de la pathologie concernée, du mode d'administration, etc. Typiquement, les composés sont administrés à des doses pouvant varier entre 0.1 μ g et 100 mg/kg de poids corporel, plus généralement de 0,01 à 10 mg/kg, typiquement entre 0,1 et 10 mg/kg. En outre, des injections répétées peuvent être réalisées, le cas échéant. D'autre part, pour des traitements chroniques, des systèmes retard ou prolongés peuvent être avantageux.

Les composés selon l'invention peuvent agir sur différentes phosphodiesterases des nucléotides cycliques, notamment la PDE4 et la PDE2, et peuvent également présenter une action sur certains sous-types de PDE. Ainsi, quatre sous-types de la PDE4 ont été mis en évidence, désignés PDE4A-D. Les

5 composés de l'invention peuvent présenter des effets biologiques particuliers selon le sous-type de PDE4 affecté. Ainsi, les composés de l'invention peuvent être des inhibiteurs (sélectifs) de PDE-4A, de PDE-4B, de PDE-4C et/ou de PDE-4D. Des composés de l'invention inhibiteurs de PDE-4B sont particulièrement intéressants pour le traitement de la dépression ou de désordres psychiatriques,

10 par exemple. Certains composés de l'invention présentent un profil d'inhibiteur spécifique de la PDE2 et possèdent également à ce titre des propriétés thérapeutiques avantageuses.

Les composés selon l'invention inhibiteurs de PDE4 sont particulièrement

15 intéressants dans le traitement de pathologies concernant l'inflammation et la relaxation bronchique, et plus particulièrement dans l'asthme et les bronchopaties chroniques obstructives, mais également dans d'autres affections comme les rhinites, le syndrome de détresse respiratoire aiguë, les allergies, les dermatites, le psoriasis, l'arthrite rhumatoïde, les maladies autoimmunes, les scléroses multiples

20 (notamment la sclérose en plaques), les dyskinésies, les glomérulonéphrites, l'ostéoarthrite, le choc septique ou le sida.

Les composés de l'invention sont également particulièrement intéressants pour le traitement de pathologies inflammatoires du système nerveux central, telles que plus spécifiquement pour le traitement d'une pathologie choisie parmi

25 la dépression, la schizophrénie, le désordre bipolaire, les désordres de défaut d'attention, la fibromyalgie, l'épilepsie, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la sclérose latérale amyotrophique, la sclérose multiple, la démence des corps de Lewy (« Lewy body dementia ») et la maladie de Crohn.

Un objet particulier de l'invention réside donc dans l'utilisation des composés tels que décrits ci-avant pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de désordres du système nerveux, notamment central, de nature chronique ou aiguë.

5 Un objet plus particulier réside dans l'utilisation des composés tels que décrits ci-avant pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de pathologies inflammatoires du système nerveux central (e.g., neuro-inflammation).

L'invention concerne aussi l'utilisation des composés à titre d'agents
10 anxiolytiques, anti-convulsivants, sédatifs ou pour le traitement des troubles de la mémoire ou de troubles cognitifs.

L'invention concerne aussi l'utilisation des composés ci-dessus pour le traitement de pathologies neuro-dégénératives.

Au sens de l'invention, le terme traitement désigne aussi bien un traitement
15 préventif que curatif, qui peut être utilisé seul ou en combinaison avec d'autres agents ou traitements. En outre, il peut s'agir d'un traitement de troubles chroniques ou aigus.

La présente invention a également pour objet l'utilisation des composés décrits comme agent anti-inflammatoire, par exemple pour le traitement de
20 l'ostéoporose ou de l'arthrite rhumatoïde.

Les composés préférés de l'invention possèdent avantageusement une puissante activité inhibitrice d'un ou plusieurs sous-types de la PDE4 et/ou une action sur la PDE2. Les composés préférés de l'invention présentent en outre un profil de sélectivité avantageux, notamment une activité faible vis-à-vis de la
25 PDE3.

Les composés de l'invention peuvent être préparés à partir de produits du commerce, en mettant en œuvre une combinaison de réactions chimiques connues de l'homme du métier.

A cet égard, selon un premier procédé, les composés de formule générale (I) selon l'invention, dans lesquels R_4 est différent de chlore, peuvent être obtenus à partir d'un composé de formule (I) dans laquelle R_4 est un atome de chlore en mettant en œuvre les méthodes suivantes :

- 5 1. Lorsque R_4 dans la formule du produit final est un groupe NR_2R_3 , par réaction avec une amine de formule HNR_2R_3 , dans un solvant protique à température ambiante.

Comme solvant, on peut citer en particulier les alcools, notamment l'éthanol.

- 10 2. Lorsque R_4 dans la formule du produit final est un groupe (C_1-C_6) alkyle, par réaction avec un composé de formule R_4Li , dans un solvant anhydre à une température comprise entre -80 et -20 °C, de préférence aux alentours de -78 °C.

Comme solvant, on peut citer les éthers, notamment le THF.

- 15 3. lorsque R_4 dans la formule du produit final est un groupe (C_1-C_6) alkényle, par réaction avec un composé de formule 1-alkénylcatécholborane, en présence d'un catalyseur au palladium, dans un solvant de type acétonitrile, à température comprise entre 50 et 80 °C ou par hydrogénation catalytique des composés où R_4 dans la formule du produit final est un groupement C_1-C_6 alkynyle en utilisant un catalyseur empoisonné.

- 20 4. lorsque R_4 dans la formule du produit final est un groupe (C_1-C_6) alkyn-1-yle, par réaction avec un composé de formule R_4H en présence d'iodure de cuivre, de chlorure de palladium, de triphényl phosphine et d'une base, par exemple la triéthylamine.

25 Comme solvant, on peut utiliser notamment l'acétonitrile ; la réaction est effectuée de préférence à température ambiante

5. lorsque R_4 dans la formule du produit final est un groupe (C_6-C_{12}) aryle, par réaction avec un composé de formule $R_4B(OH)_2$, de phosphate de potassium et de *tétrakis*(triphénylphosphine)Pd(0), à une température comprise entre 80 et 120 °C, de préférence aux environs de 100 °C.

Comme solvant, on préfère utiliser un solvant aprotique polaire, par exemple le DMF.

6. lorsque R_4 dans la formule du produit final est un groupe OR_2 , par réaction avec un alcool de formule HOR_2 à température ambiante ;

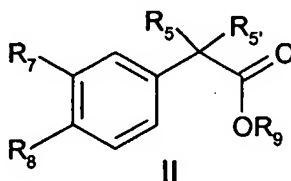
5 7. lorsque R_4 dans la formule du produit final est un groupe SR_2 , par réaction avec un thiol de formule R_4SH . Comme solvant on peut citer notamment le THF.

8. Les composés où R_4 dans la formule du produit final est un groupe SH peuvent être obtenus directement en traitant les composés où R_4 est un groupe
10 OH par le réactif de Lawesson.

Les composés de formule générale (I) dans laquelle R_4 représente un atome de chlore peuvent être préparés par réaction d'un composé de formule (I') selon l'invention avec $POCl_3$. Cette réaction est réalisée avantageusement dans un
15 solvant aprotique polaire, tel que le chloroforme à une température comprise entre 90 et 130 °C pendant une durée comprise entre 0,5 et 1,5 heures sous tube scellé en présence d'amine aromatiques telles que la diméthylaniline ou la diméthylaminopyridine.

20 Les composés de formule générale (I') selon l'invention peuvent être préparés par un procédé comprenant les étapes suivantes :

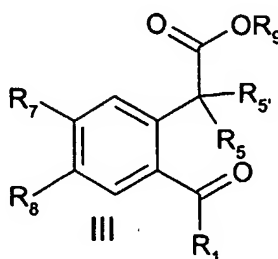
- a) réaction d'un composé de formule générale (II)



25

dans laquelle R_5 , $R_{5'}$, R_7 et R_8 sont tels que définis précédemment et R_9 représente un groupe alkyle en C_1 - C_4 , de préférence méthyle ;

avec un composé comprenant un groupe acyle de formule R_1CO pour obtenir un composé de formule (III)



5

dans laquelle R_1 , R_5 , R_5' , R_7 et R_8 sont tels que définis précédemment ;

b) réaction du composé de formule (III) avec l'hydrazine pour obtenir un composé de formule (I') dans laquelle R_1 , R_5 , R_5' , R_7 et R_8 sont tels que définis précédemment.

10

L'agent d'acylation de l'étape a) est de préférence un halogénure d'acyle, notamment un chlorure d'acyle.

La réaction est avantageusement effectuée en présence d'un acide de Lewis tel que $SnCl_4$, dans un solvant inerte à température ambiante. On peut citer comme solvants les hydrocarbures et leurs dérivés halogénés, par exemple le $CHCl_3$. En fin de réaction, le produit obtenu est repris dans un alcool, par exemple le méthanol et la réaction est poursuivie à température ambiante.

15

L'étape b) est effectuée avantageusement en présence d'hydrate d'hydrazine, par exemple dans un alcool, à une température comprise entre 100 et 150 °C de préférence aux alentours de 150°C sous tube scellé pendant une durée comprise entre 3 et 10 heures, de préférence d'environ 3 heures , et poursuivie dans un acide, par exemple de l'acide acétique au reflux pendant une durée de 20 à 60 minutes.

20

25

L'invention est illustrée par les exemples qui suivent, qui doivent être considérés comme illustratifs et non limitatifs.

5 **EXEMPLE 1 : SYNTHÈSE DES COMPOSÉS DE FORMULE I' SELON L'INVENTION**

1.1. Synthèse des intermédiaires de formule III

10 Les composés suivants ont été synthétisés :

2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIa.

4,5-diméthoxy-2-(2-naphthoyl)phényl acétate de méthyle IIIb.

2-(4-chlorobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIc.

15 2-(3-chlorobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIId.

2-(2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl)propionate de méthyle IIIe.

4,5-diméthoxy-2-(1-oxo-2-phényléthyl)phényl acétate de méthyle IIIf.

[4,5-diméthoxy-2-(4-phénylbenzoyl)phényl]acétate de méthyle IIIg.

4,5-diméthoxy-2-(7-méthoxy-2-naphthoyl)phényl acétate de méthyle IIIh.

20 2-(5-chloro-2-naphthoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIi.

2-(2-benzo[b]thiénylcarbonyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIj.

2-(4-*tert*-butylbenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIk.

2-(2-benzo[b]thiénylcarbonyl)-5-méthoxyphényl acétate de méthyle IIIl.

2-(3-chlorobenzo[b]thiénylcarbonyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle

25 IIIm.

2-(4-bromobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIn.

2-(2,4-dichlorobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIo.

2-(4-iodobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIp.

2-(3-chlorobenzoyl)-4,5-diéthoxyphényl acétate d'éthyle IIIq.

30 2-(5-chlorobenzo[b]furylcarbonyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIr.

2-[2-(2-benzo[b]thiényl)carbonyl-4,5-diéthoxyphényl] butyrate d'éthyle IIIs.

2-(3-bromobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIt.

2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIa.

5

Ajouter au goutte à goutte et à 0°C à une solution de 13 g (61,8 mmoles) de 3,4-diméthoxyphénylacétate de méthyle dans 150 mL de CHCl₃, 17,4 mL (124 mmoles) de chlorure de benzoyle. Ajouter à cette solution, au goutte à goutte, 14,5 mL (124 mmoles) de chlorure d'étain (IV). Laisser revenir à température ambiante. Après 6 heures à température ambiante, ajouter lentement 100 mL de MeOH absolu et Evaporer à sec. Ajouter 400 mL d'H₂O et extraire 3 fois avec 400 mL d'Et₂O. Sécher les fractions organiques sur Na₂SO₄. Purifier par chromatographie sur silice (AcOEt 1/ Hexane 1). Recristalliser dans l'EtOH. On obtient 16,6 g de cristaux incolores. Rdt : 85%. Le produit peut être isolé ou
15 utilisé directement dans la suite des réactions.

4,5-diméthoxy-2-(2-naphthoyl)phényl acétate de méthyle IIIb.

En remplaçant dans l'exemple IIIa le chlorure de benzoyle par le chlorure de 2-naphthoyle on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 53%. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) : δ 3,56 (s, 3H, OCH₃), 3,78 (s, 3H, OCH₃), 3,86 (s, 2H, CH₂), 4,00 (s, 3H, OCH₃), 6,82 (s, 1H Ar), 6,90 (s, 1H Ar), 7,54-8,12 (m, 6H Ar), 8,24 (s, 1H Ar).

25 **2-(4-chlorobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIc.**

En remplaçant dans l'exemple IIIa le chlorure de benzoyle par le chlorure de 4-chlorobenzoyl on obtient de la même manière le produit titre.

30 **2-(3-chlorobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIId.**

En remplaçant dans l'exemple **IIIa** le chlorure de benzoyle par le chlorure de 3-chlorobenzoyle on obtient de la même manière le produit titre.

5 **2-(2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl)propionate de méthyle IIIe.**

En remplaçant dans l'exemple **IIIa** le 3,4-diméthoxyphénylacétate de méthyle par le 2-(3,4-diméthoxyphényl)propionate de méthyle on obtient de la même manière le produit titre.

10

4,5-diméthoxy-2-(1-oxo-2-phényléthyl)phényl acétate de méthyle IIIf.

En remplaçant dans l'exemple **IIIa** le chlorure de benzoyle par le chlorure de phénacétyle on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 42%. ¹H-RMN

15 (200 MHz, CDCl₃) : δ 3,71 (s, 3H, OCH₃), 3,72-3,96 (m, 8H, 2 x OCH₃ + CH₂), 4,26 (s, 2H, CH₂), 6,75 (s, 1H Ar), 7,27-7,41 (m, 6H Ar).

[4,5-diméthoxy-2-(4-phénylbenzoyl)phényl]acétate de méthyle IIIg.

20 En remplaçant dans l'exemple **IIIa** le chlorure de benzoyle par le chlorure de 4-biphénylcarbonyle, on obtient de la même manière le produit titre.

4,5-diméthoxy-2-(7-méthoxy-2-naphthoyl)phényl acétate de méthyle IIIh.

25 En remplaçant dans l'exemple **IIIa** le chlorure de benzoyle par le chlorure de 7-méthoxy-2-naphthoyle, on obtient de la même manière le produit titre.

2-(5-chloro-2-naphthoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIi.

En remplaçant dans l'exemple IIIa le chlorure de benzoyle par le chlorure de 5-chloro-2-naphthoyle, on obtient de la même manière le produit titre.

2-(2-benzo[b]thiénylcarbonyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIj.

5

En remplaçant dans l'exemple IIIa le chlorure de benzoyle par le chlorure de 2-benzo[b]thiophène carbonyle on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 58%. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) : δ 3,63 (s, 3H, OCH₃), 3,88 (s, 2H, CH₂), 3,91 (s, 3H, OCH₃), 4,02 (s, 3H, OCH₃), 6,92 (s, 1H Ar), 7,26 (s, 1H Ar), 7,41-
10 7,54 (m, 2H Ar), 7,81 (s, 1H Ar), 7,88-7,98 (m, 2H Ar).

2-(4-tert-butylbenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIk.

En remplaçant dans l'exemple IIIa le chlorure de benzoyle par le chlorure de 4-
15 (tert-butyl)benzoyle on obtient de la même manière le produit titre.

2-(2-benzo[b]thiénylcarbonyl)-5-méthoxyphényl acétate de méthyle IIIl.

En remplaçant dans l'exemple IIIj le 3,4-diméthoxyphénylacétate de méthyle par
20 le 3-méthoxyphénylacétate de méthyle on obtient de la même manière le produit titre.

2-(3-chlorobenzo[b]thiénylcarbonyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIm.

25

En remplaçant dans l'exemple IIIa le chlorure de benzoyle par le chlorure de 2-(3-chlorobenzo[b]thiophène)carbonyle on obtient de la même manière le produit titre.

2-(4-bromobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIn.

30

En remplaçant dans l'exemple IIIa le chlorure de benzoyle par le chlorure de 4-bromobenzoyle on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 10%. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 3,62 (s, 3H, CH₃), 3,80 (s, 3H, CH₃), 3,85 (s, 2H, CH₂), 3,97 (s, 3H, CH₃), 6,85 (s, 1H Ar), 6,90 (s, 1H Ar), 7,60-7,69 (m, 4H Ar).

2-(2,4-dichlorobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIo.

En remplaçant dans l'exemple IIIa le chlorure de benzoyle par le chlorure de 2,4-dichlorobenzoyl on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 18%. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 3,71 (s, 3H, CH₃), 3,73 (s, 3H, CH₃), 3,97 (s, 3H, CH₃), 4,00 (s, 2H, CH₂), 6,82 (s, 1H Ar), 6,85 (s, 1H Ar), 7,35-7,38 (m, 2H Ar), 7,48 (s, 1H Ar).

2-(4-iodobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIp.

En remplaçant dans l'exemple IIIa le chlorure de benzoyle par le chlorure de 4-iodobenzoyl on obtient de la même manière le produit titre.

2-(3-chlorobenzoyl)-4,5-diéthoxyphényl acétate d'éthyle IIIq.

En remplaçant dans l'exemple IIId le 3,4-diméthoxyphényl acétate de méthyle par le 3,4-diéthoxyphényl acétate d'éthyle on obtient de la même manière le produit titre.

2-(5-chlorobenzo[b]furylcarbonyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIr.

En remplaçant dans l'exemple IIIa le chlorure de benzoyle par le chlorure de 5-chlorobenzo[b]furylcarbonyl on obtient de la même manière le produit titre.

2-[2-(2-benzo[b]thiényl)carbonyl-4,5-diéthoxyphényl] butyrate d'éthyle IIIi.

5

En remplaçant dans l'exemple IIIj le 3,4-diméthoxyphénylacétate de méthyle par le 2-(3,4-diéthoxyphényl)butyrate d'éthyle on obtient de la même manière le produit titre.

10 **2-(3-bromobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIt.**

En remplaçant dans l'exemple IIIa le chlorure de benzoyle par le chlorure de 3-bromobenzoyl on obtient de la même manière le produit titre.

15

1.2. Synthèse des produits de formule I' (ou IV)

Les composés suivants ont été synthétisés :

20 7,8-diméthoxy-1-phényl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IVa.

7,8-diméthoxy-1-(2-naphthyl)-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IVb.

1-(4-chlorophényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IVc.

1-(3-chlorophényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IVd.

7,8-diméthoxy-5-méthyl-1-phényl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IVe.

25 1-benzyl-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IVf.

7,8-diméthoxy-1-(4-phénylphényl)-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IVg.

7,8-diméthoxy-1-(7-méthoxy-2-naphthyl)-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IVh.

1-(5-chloro-2-naphthyl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one

30 IVi.

1-(2-benzo[b]thiényle)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépine-4-one
IVj.

1-(4-*tert*-butylphényle)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépine-4-one
IVk.

5 1-(2-benzo[b]thiényle)-7-méthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépine-4-one IVl.

1-(3-chloro-2-benzo[b]thiényle)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-
benzodiazépine-4-one, IVm.

1-(4-bromophényle)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépine-4-one IVn.

1-(2,4-dichlorophényle)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépine-4-one
10 IVo.

1-(4-iodophényle)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépine-4-one IVp.

1-(3-chlorophényle)-7,8-diéthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépine-4-one IVq.

1-(5-chloro-2-benzo[b]furyl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépine-
4-one IVr.

15 1-(benzo[b]thiényle)-7,8-diéthoxy-5-éthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépine-4-
one IVs.

1-(3-bromophényle)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépine-4-one IVt.

7,8-diméthoxy-1-[(3-phényle)phényle]-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépine-4-one
IVu.

20

7,8-diméthoxy-1-phényle-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépine-4-one IVa.

Chauffer en tube scellé à 150°C pendant 3 h, 500 mg (1,59 mmole) de 2-benzoyl-
4,5-diméthoxyphényle acétate de méthyle IIIa, 2 mL d'hydrate d'hydrazine et 12
25 mL d'EtOH. Laisser revenir à température ambiante. Ajouter 10 mL d'AcOH.
Chauffer à reflux durant 25 minutes. Evaporer à sec. Ajouter 60 mL d'H₂O
glacée. Laisser cristalliser à 0°C pendant 5 minutes. Filtrer et laver 2 fois avec 5
mL d'H₂O, 2 fois avec 3 mL d'EtOH et 2 fois avec 5 mL de pentane.
Recristalliser dans EtOH/Et₂O. Rdt : 82%. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 3,51
30 (s, 2H, CH₂) , 3,72 (s, 3H, OCH₃), 3,97 (s, 3H, OCH₃), 6,67 (s, 1H Ar), 6,86 (s,

1H Ar), 7,43-7,48 (m, 3H Ar), 7,62-7,65 (m, 2H Ar), 8,66 (s large, 1H échangeable, NH).

7,8-diméthoxy-1-(2-naphthyl)-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IVb

5

En remplaçant dans l'exemple IVa le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIa par le 4,5-diméthoxy-2-(2-naphthoyl)phényl acétate de méthyle IIIb on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 24%. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 3,56 (s, 2H, CH₂) , 3,68 (s, 3H, OCH₃), 4,00 (s, 3H, OCH₃), 6,74 (s, 10 1H Ar), 6,90 (s, 1H Ar), 7,53-7,60 (m, 2H Ar), 7,82-8,00 (m, 5H Ar), 8,53 (s large, 1H échangeable, NH).

1-(4-chlorophényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IVc

15

En remplaçant dans l'exemple IVa le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIa par le 2-(4-chlorobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIc on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 64%. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : 3,51 (s, 2H, CH₂), 3,74 (s, 3H, OCH₃), 3,97 (s, 3H, OCH₃), 6,63 20 (s, 1H Ar), 6,86 (s, 1H Ar), 7,51 (système AB, Δδ = 0.17 ppm, J_{AB} = 6 Hz, 4 H Ar) 8,61 (s large, 1H échangeable, NH).

1-(3-chlorophényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IVd.

25

En remplaçant dans l'exemple IVa le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIa par le 2-(3-chlorobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIId on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 64% (pour les 2 étapes). F : 270-273°C. ¹H-RMN (300 MHz, dmso-D₆) : δ 3,45 (s, 2H, CH₂), 3,62 (s, 3H,

CH₃), 3,88 (s, 3H, CH₃), 6,65 (s, 1H Ar), 7,13 (s, 1H Ar), 7,47-7,63 (m, 4H Ar), 10,99 (s, 1H échangeable, NH).

7,8-diméthoxy-5-méthyl-1-phényl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one

5 IVe

En remplaçant dans l'exemple IVa le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIa par le 2-(2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl)propionate de méthyle IIIe on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 53% (pour les 2 étapes).

10 ¹H-RMN (300 MHz, dmso-D₆) : δ 1,67 (s large, 3H, CH₃), 3,32-3,37 (m, 1H, H⁵), 3,72 (s, 3H, CH₃), 3,98 (s, 3H, CH₃), 6,67 (s, 1H Ar), 6,86 (s, 1H Ar), 7,40-7,51 (m, 3H Ar), 7,64-7,67 (m, 2H Ar), 8,51 (s, 1H échangeable, NH).

1-benzyl-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IVf.

15

En remplaçant dans l'exemple IVa le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIa par le 4,5-diméthoxy-2-(1-oxo-2-phényléthyl)phényl acétate de méthyle IIIf on obtient de la même manière le produit titre. ¹H-RMN (200 MHz, dmso-D₆) : δ 3,14 (s, 2H, COCH₂), 3,76 (s, 6H, 2 x OCH₃), 4,18 (s, 2H, CH₂),
20 6,87 (s, 1H Ar), 7,11-7,23 (m, 6H Ar), 10,60 (s large, 1H échangeable, NH).

7,8-diméthoxy-1-(4-phénylphényl)-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one, IVg.

25 En remplaçant dans l'exemple IVa le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIa par le [4,5-diméthoxy-2-(4-phénylbenzoyl)phényl]acétate de méthyle IIIg, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 51%. F : 218-221°C.

7,8-diméthoxy-1-(7-méthoxy-2-naphthyl)-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one, IVh.

En remplaçant dans l'exemple IVa le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIa par le 4,5-diméthoxy-2-(7-méthoxy-2-naphthoyl)phényl acétate de méthyle IIIh, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 39%. F : 260-263°C. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) : δ 3,59 (s, 2H, CH₂), 3,73 (s, 3H, CH₃), 3,95 (s, 3H, CH₃), 4,03 (s, 3H, CH₃), 6,78 (s, 1H Ar), 6,92 (s, 1H Ar), 7,16-7,22 (m, 2H Ar), 7,70-7,94 (m, 4H Ar), 8,44 (s large, 1H échangeable, NH).

10

1-(5-chloro-2-naphthyl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IVi.

En remplaçant dans l'exemple IVa le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIa par le 2-(5-chloro-2-naphthoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIi on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 51%. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 3,60 (s, 2H, CH₂), 3,72 (s, 3H, CH₃), 4,03 (s, 3H, CH₃), 6,73 (s, 1H Ar), 6,93 (s, 1H Ar), 7,36-7,45 (m, 1H Ar), 7,82-8,31 (m, 5H Ar), 8,54 (s, 1H échangeable, NH).

20

1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IVj.

En remplaçant dans l'exemple IVa le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIa par le 2-(2-benzo[b]thiénylcarbonyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIj on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 69%. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) : δ 3,52 (s, 2H, CH₂), 3,84 (s, 3H, CH₃), 3,98 (s, 3H, CH₃), 6,87 (s, 1H Ar), 7,13 (s, 1H Ar), 7,35-7,44 (m, 3H Ar), 7,72-7,91 (m, 2H Ar), 8,51 (s, 1H échangeable, NH).

30

1-(4-*tert*-butylphényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IVk.

En remplaçant dans l'exemple IVa le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIa par le 2-(4-*tert*-butylbenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIk on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 41%. F : 214°C. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) : δ 1,37 (s, 9H, 3 x CH₃), 3,49 (s, 2H, CH₂), 3,75 (s, 3H, CH₃), 3,98 (s, 3H, CH₃), 6,74 (s, 1H Ar), 6,85 (s, 1H Ar), 7,42-7,60 (m, 4H Ar), 8,35 (s, 1H échangeable, NH).

10

1-(2-benzo[b]thiényl)-7-méthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IVl.

En remplaçant dans l'exemple IVa le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIa par le 2-(2-benzo[b]thiénylcarbonyl)-5-méthoxyphényl acétate de méthyle IIIl on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 18%. F : 264°C. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 3,57 (s, 2H, CH₂), 3,91 (s, 3H, CH₃), 6,91-7,00 (m, 2H Ar), 7,32-7,45 (m, 3H Ar), 7,59-7,63 (m, 1H Ar), 7,72-7,75 (m, 1H Ar), 7,86-7,88 (m, 1H Ar), 8,42 (s, 1H échangeable, NH).

20

1-(3-chloro-2-benzo[b]thiényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one, IVm.

En remplaçant dans l'exemple IVa le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIa par le 2-(3-chlorobenzo[b]thiénylcarbonyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIm on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 18%.

1-(4-bromophényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IVn.

30

En remplaçant dans l'exemple IVa le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIa par le 2-(4-bromobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle III_n on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 61%.

5

1-(4-bromophényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IV_n.

En remplaçant dans l'exemple IVa le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIa par le 2-(4-bromobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle III_n on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 29%. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 3,50 (s, 2H, CH₂), 3,74 (s, 3H, CH₃), 3,97 (s, 3H, CH₃), 6,63 (s, 1H Ar), 6,85 (s, 1H Ar), 7,50-7,59 (m, 4H Ar), 8,41 (s, 1H échangeable, NH).

15 **1-(2,4-dichlorophényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IV_o.**

En remplaçant dans l'exemple IVa le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIa par le 2-(2,4-dichlorobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle III_o on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 12%. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 3,60 (s, 2H, CH₂), 3,69 (s, 3H, CH₃), 3,96 (s, 3H, CH₃), 6,37 (s, 1H Ar), 6,84 (s, 1H Ar), 7,40-7,60 (m, 3H Ar), 8,51 (s, 1H échangeable, NH).

25 **1-(4-iodophényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IV_p.**

En remplaçant dans l'exemple IVa le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIa par le 2-(4-iodobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle III_p on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 62%. ¹H-RMN (300

30

MHz, CDCl₃) : δ 3,50 (s, 2H, CH₂), 3,74 (s, 3H, CH₃), 3,97 (s, 3H, CH₃), 6,63 (s, 1H Ar), 6,85 (s, 1H Ar), 7,36-7,80 (m, 4H Ar), 8,57 (s, 1H échangeable, NH).

1-(3-chlorophényl)-7,8-diéthoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one

5 IVq.

En remplaçant dans l'exemple IVa le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIa par le 2-(3-chlorobenzoyl)-4,5-diéthoxyphényl acétate d'éthyle IIIq on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 24% (pour les 2 étapes). F :
10 182-183°C. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 1,37 (t, 3H, CH₃), 1,51 (t, 3H, CH₃), 3,48 (s, 2H, CH₂), 3,92 (q, 2H, CH₂), 4,17 (q, 2H, CH₂), 6,64 (s, 1H Ar), 6,83 (s, 1H Ar), 7,33-7,50 (m, 3H Ar), 7,65 (d, 1H Ar), 8,58 (s, 1H échangeable, NH).

1-(5-chloro-2-benzo[b]furyl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-
15 **benzodiazépin-4-one IVr.**

En remplaçant dans l'exemple IVa le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIa par le 2-(5-chlorobenzo[b]furylcarbonyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIr on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 33%.
20 F : 249-252°C. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 3,53 (s, 2H, CH₂), 3,87 (s, 3H, CH₃), 3,99 (s, 3H, CH₃), 6,87 (s, 1H Ar), 7,00 (s, 1H Ar), 7,10 (s, 1H Ar), 7,35-7,39 (m, 1H Ar), 7,53-7,62 (m, 2H Ar), 8,76 (s, 1H échangeable, NH).

1-(benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-5-éthyl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-
25 **4-one IVs.**

En remplaçant dans l'exemple IVa le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIa par le 2-[2-(2-benzo[b]thiényl)carbonyl-4,5-diéthoxyphényl] butyrate d'éthyle IIIs on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 23%.
30 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 1,11 (t, J = 6,21, 3H, CH₃), 1,40-1,46 (m, 3H,

CH₃), 1,53 (t, J = 7,92, 3H, CH₃), 1,96-2,43 (m, 2H, CH₂), 3,02-3,07 (t, J = 6,01, 1H, H⁵), 4,04-4,24 (m, 4H, 2 x CH₂), 6,83 (s, 1H Ar), 7,15 (s, 1H Ar), 7,35-7,90 (m, 5H Ar), 8,39 (s, 1H échangeable, NH).

5 **1-(3-bromophényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IVt.**

En remplaçant dans l'exemple IVa le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIa par le 2-(3-bromobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle
 10 **IIIIt** on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 30%. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 3,51 (s, 2H, CH₂) , 3,75 (s, 3H, OCH₃), 3,98 (s, 3H, OCH₃), 6,64 (s, 1H Ar), 6,85 (s, 1H Ar), 7,28-7,84 (m, 4H Ar), 8,47 (s large, 1H échangeable, NH).

15 **7,8-diméthoxy-1-[(3-phényl)phényl]-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IVu.**

Chauffer à 90°C pendant 12 heures un mélange de 100 mg (0,267 mmole) de 1-(3-bromophényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IVt,
 20 44 mg (0,356 mmole) d'acide phenylboronique, 30 mg de tétrakis-triphénylphosphine Pd(0), 251 µL de Na₂CO₃ et 291 µL d'EtOH dans 5 mL de toluène. Evaporer à sec. Purifier par chromatographie (AcOEt / Hexane 1/1). Recristalliser dans EtOH. Rdt : 61%. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 3,52 (s, 2H, CH₂) , 3,72 (s, 3H, OCH₃), 3,96 (s, 3H, OCH₃), 6,72 (s, 1H Ar), 6,86 (s, 1H Ar),
 25 7,38-7,69 (m, 9H Ar), 8,80 (s large, 1H échangeable, NH).

EXEMPLE 2 : SYNTHÈSE DES COMPOSÉS DE FORMULE GÉNÉRALE I

2.1. Synthèse des composés de formule (I) dans laquelle R4 est un atome de chlore (composés de formule V)

4-chloro-7,8-diméthoxy-1-phényl-5H-2,3-benzodiazépine Va.

5

Chauffer en tube scellé pendant 45 minutes à 120°C un mélange de 150 mg (0,51 mmole) de 7,8-diméthoxy-1-phényl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IVa, 200 µL de diméthylaniline et 500 µl de POCl₃ dans 10 mL de CHCl₃. Laisser revenir à température ambiante. Evaporer à sec. Ajouter 30 mL d'AcOEt et 3 mL de triéthylamine. Evaporer à sec. Purifier par chromatographie AcOEt 1/Hexane 4 puis AcOEt 1/Hexane 1). Triturer dans 3 mL d'Et₂O. Filtrer. Laver avec 2 fois 3 mL de pentane. Rdt : 57%. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 3,54-3,65 (m, 2H, CH₂), 3,77 (s, 3H, CH₃), 4,02 (s, 3H, CH₃), 6,80 (s, 1H Ar), 6,82 (s, 1H Ar), 7,42-7,50 (m, 3H Ar), 7,68-7,70 (m, 2H Ar).

15

4-chloro-1-(3-chlorophényl)-7,8-diméthoxy-5H-2,3-benzodiazépine Vb.

En remplaçant dans l'exemple Va la 7,8-diméthoxy-1-phényl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IVa par la 1-(3-chlorophényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IVd on obtient de la même manière le produit titre.

20

2.2. Synthèse des Produits de Formule (I)

25 Les composés suivants ont été synthétisés :

4-n-butyl-7,8-diméthoxy-1-phényl-5H-2,3-benzodiazépine Ia.

7,8-diméthoxy-4-méthylamino-1-phényl-5H-2,3-benzodiazépine Ib.

7,8-diméthoxy-1-phényl-4-(pyrrolidin-1-yl)-5H-2,3-benzodiazépine Ic.

30 1-(3-chlorophényl)-7,8-diméthoxy-4-méthyl-5H-2,3-benzodiazépine Id.

- 7,8-diméthoxy-4-(*N,N*-diméthylamino)-1-phényl-5*H*-2,3-benzodiazépine **Ie**.
7,8-diméthoxy-1-phényl-4-propylamino-5*H*-2,3-benzodiazépine **If**.
7,8-diméthoxy-4-(1-morpholino)-1-phényl-5*H*-2,3-benzodiazépine **Ig**.
4-(2-hydroxyéthylamino)-7,8-diméthoxy-1-phényl-5*H*-2,3-benzodiazépine **Ih**.
5 7,8-diméthoxy-4-(1-heptynyl)-1-phényl-5*H*-2,3-benzodiazépine **Iz**.
7,8-diméthoxy-1-phényl-4-(prop-1-ynyl)-5*H*-2,3-benzodiazépine **Ii**.
7,8-diméthoxy-1-phényl-4-*n*-propyl-5*H*-2,3-benzodiazépine **Ij**.
4,7,8-triméthoxy-1-phényl-5*H*-2,3-benzodiazépine **Il**.
7,8-diméthoxy-4-méthyl-1-phényl-5*H*-2,3-benzodiazépine **Im**.
10 7,8-diméthoxy-4-(4-méthylphényl)-1-phényl-5*H*-2,3-benzodiazépine **In**.

4-*n*-butyl-7,8-diméthoxy-1-phényl-5*H*-2,3-benzodiazépine **Ia.**

- Ajouter sous atmosphère inerte et à -78°C à une solution de 150 mg (0,48
15 mmole) de 4-chloro-7,8-diméthoxy-1-phényl-5*H*-2,3-benzodiazépine **Va** dans 7
mL de THF anhydre, 360 μL de *n*-BuLi 1,6M dans le THF. Laisser revenir à
température ambiante. Après 5 minutes ajouter 3 gouttes d'AcOH. Evaporer à
sec. Purifier par chromatographie sur silice (AcOEt 1/Hexane 1). Recristalliser
dans CH_2Cl_2 /pentane. On obtient 133 mg de cristaux incolores. Rdt : 83%. F :
20 140-142°C. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) : δ 0,91 (t, $J = 7,33$, 3H, CH_3), 1,23-1,37
(m, 2H, CH_2CH_3), 1,57-1,69 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,42-2,48 (m, 2H,
 $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 3,16 (système AB, $\delta = 0,32$, $J_{\text{AB}} = 12,4$, 2H, CH_2), 3,73 (s, 3H,
 CH_3), 3,98 (s, 3H, CH_3), 6,74 (s, 1H Ar), 6,81 (s, 1H Ar), 7,40-7,46 (m, 3H Ar),
7,71-7,74 (m, 2H Ar).

25

7,8-diméthoxy-4-méthylamino-1-phényl-5*H*-2,3-benzodiazépine **Ib.**

- Laisser sous agitation à température ambiante pendant 12 heures, un mélange de
50 mg (0,159 mmole) de 4-chloro-7,8-diméthoxy-1-phényl-5*H*-2,3-
30 benzodiazépine **Va**, 2 mL (2 mmoles) de méthylamine 1M dans le THF et de 8

mL d'EtOH. Evaporer à sec. Ajouter 10 mL d'une solution saturée de NaHCO₃ et 20 mL d'H₂O et extraire 3 fois avec 20 mL d'AcOEt. Sécher les fractions organiques sur Na₂SO₄. Evaporer à sec. Recristalliser dans EtOH/Et₂O. Rdt : 89 %.

5 F : 212-215°C. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) : δ 2,87 (s, 3H, CH₃), 3,02-3,29 (m, 2H, CH₂), 3,73 (s, 3H, CH₃), 3,96 (s, 3H, CH₃), 6,68 (s, 1H Ar), 6,78 (s, 1H Ar), 7,35-7,41 (m, 3H Ar), 7,68-7,74 (m, 2H Ar).

7,8-diméthoxy-1-phényl-4-(pyrrolidin-1-yl)-5H-2,3-benzodiazépine Ic.

10 En remplaçant dans l'exemple Ib la méthylamine par la pyrrolidine, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 67%. F : 228-230°C. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) : δ 1,89-1,97 (m, 4H, (CH₂)₂ pyrrolidine), 3,09-3,76 (m, 9H, N(CH₂)₂ pyrrolidine + CH₂), 3,73 (s, 3H, CH₃), 3,96 (s, 3H, CH₃), 6,76 (s, 1H Ar), 6,79 (s, 1H Ar), 7,35-7,39 (m, 3H Ar), 7,69-7,74 (m, 2H Ar).

15

1-(3-chlorophényl)-7,8-diméthoxy-4-méthyl-5H-2,3-benzodiazépine, Id.

En remplaçant dans l'exemple Ia la 4-chloro-7,8-diméthoxy-1-phényl-5H-2,3-benzodiazépine Va par la 4-chloro-1-(3-chlorophényl)-7,8-diméthoxy-5H-2,3-benzodiazépine Vb et en remplaçant le *n*-BuLi par le MeLi on obtient de la même manière le produit titre. (girisopam)

20

7,8-diméthoxy-4-(*N,N*-diméthylamino)-1-phényl-5H-2,3-benzodiazépine Ie.

25 En remplaçant dans l'exemple Ib la méthylamine par la diméthylamine, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 88%. F : 182-184°C. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) : δ 3,06 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3,38 (système AB, δ = 0,79, J_{AB} = 8,8, 2H, CH₂), 3,75 (s, 3H, CH₃), 3,97 (s, 3H, CH₃), 6,76 (s, 1H Ar), 6,81 (s, 1H Ar), 7,38-7,40 (m, 3H Ar), 7,71-7,75 (m, 2H Ar).

30

7,8-diméthoxy-1-phényl-4-propylamino-5H-2,3-benzodiazépine If.

En remplaçant dans l'exemple Ib la méthylamine par la *n*-propylamine, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 76%. F : 202-204°C.

5

7,8-diméthoxy-4-(1-morpholino)-1-phényl-5H-2,3-benzodiazépine Ig.

En remplaçant dans l'exemple Ib la méthylamine par la morpholine, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 87%. F : 200-202°C. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) : δ 3,32 (système AB, δ = 0,67, J_{AB} = 13,4, 2H, CH₂), 3,34-3,56 (m, 4H, 2 x CH₂), 3,72-3,76 (m, 7H, 2 x CH₂ + CH₃), 3,97 (s, 3H, CH₃), 6,69 (s, 1H Ar), 6,81 (s, 1H Ar), 7,38-7,41 (m, 3H Ar), 7,70-7,73 (m, 2H Ar).

10

4-(2-hydroxyéthylamino)-7,8-diméthoxy-1-phényl-5H-2,3-benzodiazépine Ih.

En remplaçant dans l'exemple Ib la méthylamine par la 2-hydroxyéthylamine, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 76%. F : 211-213°C. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 3,18 (système AB, δ = 0,17, J_{AB} = 12,8, 2H, CH₂), 3,36-3,57 (m, 2H, CH₂), 3,76-3,80 (m, 5H, CH₂ + CH₃), 3,93 (s, 3H, CH₃), 6,62 (s, 1H Ar), 6,75 (s, 1H Ar), 7,39-7,41 (m, 3H Ar), 7,66-7,69 (m, 2H Ar).

15

20

7,8-diméthoxy-4-(1-heptynyl)-1-phényl-5H-2,3-benzodiazépine Iz.

Laisser sous agitation à température ambiante pendant 2 heures un mélange de 100mg (0,318 mmole) de 4-chloro-7,8-diméthoxy-1-phényl-5H-2,3-benzodiazépine Va, 12 mg de CuI, 7 mg de PdCl₂, 23 mg de triphénylphosphine, 1 mL de triéthylamine, 300 µL de 1-heptyne dans 4 mL de CH₃CN. Evaporer à sec. Purifier par chromatographie (AcOEt 1/Hexane 4 puis AcOEt 1/Hexane 2). On obtient 344 mg d'une huile jaune qui cristallise lentement. Rdt : 92%. F : 38°C. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 0,92 (t, J = 7,02, 3H, CH₃), 1,31-1,47 (m,

25

30

4H, (CH₂)₂), 1,55-1,64 (m, 2H, CH₂), 2,38 (t, J = 7,0, 2H, CH₂), 3,29 (système AB, δ = 0,32, J_{AB} = 12,5, 2H, CH₂), 3,75 (s, 3H, CH₃), 3,99 (s, 3H, CH₃), 6,79 (s, 1H Ar), 6,80 (s, 1H Ar), 7,39-7,46 (m, 3H Ar), 7,69-7,71 (m, 2H Ar).

5 **7,8-diméthoxy-1-phényl-4-(prop-1-ynyl)-5H-2,3-benzodiazépine II.**

En remplaçant dans l'exemple Iz le 1-heptyne par du 1-propyne condensé à – 78°C dans un tube scellé, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 72%. F : 139-141°C. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 2,04 (s, 3H, CH₃C C), 3,29 (système AB, δ = 0,33, J_{AB} = 12,5, 2H, CH₂), 3,75 (s, 3H, CH₃), 4,00 (s, 3H, CH₃), 6,80 (s, 2H Ar), 7,40-7,46 (m, 3H Ar), 7,69-7,72 (m, 2H Ar).

7,8-diméthoxy-1-phényl-4-n-propyl-5H-2,3-benzodiazépine Ij.

15 Hydrogéner à température ambiante et sous pression atmosphérique pendant 4 heures 70 mg (0,22 mmole) de 7,8-diméthoxy-1-phényl-4-(prop-1-ynyl)-5H-2,3-benzodiazépine II dans 10 mL de MeOH en présence de 30 mg de Pd/C. Evaporer à sec. Purifier par chromatographie sur silice (AcOEt 1/Hexane 1). Recristalliser dans CH₂Cl₂/pentane. On obtient 57 mg de produit titre sous forme de cristaux incolores. Rdt : 81%. F : 129-133°C. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) : δ 0,91 (t, J = 7,33, 3H, CH₃), 1,59-1,75 (m, 2H, CH₂CH₃), 2,38-2,46 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 3,15 (système AB, δ = 0,33, J_{AB} = 12,5, 2H, CH₂), 3,75 (s, 3H, CH₃), 3,98 (s, 3H, CH₃), 6,73 (s, 1H Ar), 6,80 (s, 1H Ar), 7,40-7,44 (m, 3H Ar), 7,69-7,74 (m, 2H Ar).

25

4,7,8-triméthoxy-1-phényl-5H-2,3-benzodiazépine II.

Laisser à température ambiante et sous atmosphère inerte une solution de 100 mg (0,318 mmole) de 4-chloro-7,8-diméthoxy-1-phényl-5H-2,3-benzodiazépine Va dans 10 mL de MeOH. Evaporer à sec. Ajouter 10 mL d'une solution saturée de

30

NaHCO₃ et 10 mL d'H₂O. Extraire 2 fois avec 20 mL d'AcOEt. Sécher les fractions organiques sur Na₂SO₄. Recristalliser dans Et₂O. Rdt : 73%. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) : δ 3,23 (système AB, δ = 0,13, J_{AB} = 13,1, 2H, CH₂), 3,74 (s, 3H, OCH₃), 3,80 (s, 3H, OCH₃), 3,98 (s, 3H, OCH₃), 6,77 (s, 2H Ar), 7,40-
5 7,44 (m, 3H Ar), 7,68-7,72 (m, 2H Ar).

7,8-diméthoxy-4-méthyl-1-phényl-5H-2,3-benzodiazépine Im.

En remplaçant dans l'exemple Ia le *n*-BuLi par le MeLi on obtient de la même
10 manière le produit titre. Rdt : 67%. F : 144-146°C. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) :
δ 2,20 (s, 3H, CH₃), 3,19 (système AB, Δδ = 0,24, J_{AB} = 12,2, CH₂), 3,78 (s, 3H, CH₃), 4,02 (s, 3H, CH₃), 6,78 (s, 1H Ar), 6,84 (s, 1H Ar), 7,42-7,48 (m, 3H Ar), 7,73-7,78 (m, 2H Ar).

15 7,8-diméthoxy-4-(4-méthylphényl)-1-phényl-5H-2,3-benzodiazépine In.

Chauffer à 105 °C sous atmosphère inerte pendant 16 heures un mélange de 200 mg (0,64 mmole) de 4-chloro-7,8-diméthoxy-1-phényl-5H-2,3-benzodiazépine Va, de 100mg (0,74 mmole) d'acide 4-méthylbenzène boronique, de 152 mg
20 (0,72 mmole) de K₃PO₄ et de 23 mg de tétrakis-triphénylphosphine palladium (0) dans 5 mL de DMF. Ajouter 30 mL d'H₂O et extraire 3 fois avec 30 mL d'AcOEt. Sécher les fractions organiques sur Na₂SO₄. Evaporer à sec. Purifier par chromatographie (AcOEt 1 / Hexane 1). Rdt : 23%. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 2,40 (s, 3H, CH₃), 3,61 (système AB, Δδ = 0,91, J_{AB} = 12,8, CH₂), 3,74 (s, 3H, CH₃), 3,98 (t, J = 7,91, 3H, CH₃), 6,84 (s, 2H Ar), 6,84 (s, 1H Ar), 7,16-7,79 (m,
25 9H Ar).

EXEMPLE 3 : SYNTHÈSE DE COMPOSÉS DE FORMULE I DANS LAQUELLE R4 EST UN GROUPE SH

4-mercapto-7,8-diméthoxy-1-phényl-5H-2,3-benzodiazépine, Io

Chauffer à reflux pendant 12 heures un mélange de 80 mg (0,27 mmole) de 7,8-diméthoxy-1-phényl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IVa, 60 mg de réactif de Lawesson dans 15 mL de toluène anhydre. Laisser revenir à température ambiante. Evaporer à sec. Purifier par chromatographie (AcOEt / Hexane 1/4 puis 1/1). Recristalliser dans AcOEt. Rdt : 69%. F : 166-168°C. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) : δ 3,71 (s, 3H, CH₃), 3,89 (s, 2H, CH₂), 3,89 (s, 3H, CH₃), 6,63 (s, 1H Ar), 6,88 (s, 1H Ar), 7,43-7,66 (m, 5H Ar), 10,15 (s, 1H échangeable, NH).

EXEMPLE 4 : ACTIVITE PHARMACOLOGIQUE: INHIBITION DES PHOSPHODIESTERASES.**4.1. Isolement des phosphodiesterases du muscle lisse**

Un segment de 3 g de média d'aorte bovine fragmenté à l'aide de ciseaux a été homogénéisé à l'aide d'un ultra-turrax puis d'un potter verre-verre dans 7 volumes/poids de tampon A contenant un cocktail d'inhibiteurs de protéases (20 mM Tris-HCl, 0,25 M saccharose, 2mM acétate de Mg, 1mM dithiothreitol, 5mM EGTA, 2000 U/ml aprotinine, 10 mg/l leupeptine et 10 mg/l d'inhibiteur trypsique de soja). L'homogénat a été centrifugé pendant 1h à 105000 g. Le surnageant a été déposé sur une colonne de DEAE-Sephacel (15 X 1,6 cm), pré-équilibrée avec le tampon B (tampon A dépourvu de saccharose, d'EGTA et d'inhibiteurs de protéases). La colonne a été lavée jusqu'à ce qu'aucune absorption ne puisse être détectée à 280 nm, puis éluée avec un gradient linéaire en NaCl (0-0,5M) dans le tampon B. Des fractions de 3ml ont été recueillies et les activités enzymatiques ont été déterminées suivant les conditions décrites ci-dessous pour localiser les différentes PDE1, PDE3, PDE4 et PDE5 qui ont été aliquotées et congelées à -80°C (Lugnier et col., Biochem. Pharmacol., 35 (1986)

1746-1751). La PDE2 a été préparée les mêmes techniques à partir des cellules endothéliales bovines (Lugnier et Schini, Biochem. Pharmacol. 1990, 39 ; 75-84).

4.2. Protocole de mesure des Activités phosphodiésterasiques

5

L'activité de la phosphodiésterase des nucléotides cycliques a été déterminée à l'aide d'une méthode radioenzymatique en utilisant de l'AMP ou du GMP cyclique tritié ($1\mu\text{M}$) comme substrat (Lugnier et col., 1986). L'adénosine ou le guanosine monophosphate tritié formé par hydrolyse du nucléotide cyclique marqué a été, dans une seconde incubation avec une nucléotidase en excès, transformé en adénosine ou guanosine tritié. Le nucléoside formé a été séparé des nucléotides par chromatographie sur une résine échangeuse d'anions. La radioactivité du nucléoside a été déterminée par scintillation liquide. Les incubations enzymatiques ont été effectuées dans les conditions où il n'y a pas plus de 15% d'hydrolyse du substrat, chaque point étant en fait en double.

15

4.2.1. Détermination de l'inhibition de la PDE4.

La concentration de substance qui inhibe de 50% l'activité enzymatique (CI_{50}) à $1\mu\text{M}$ d'AMP cyclique a été calculée par régression non linéaire (Prism, GraphPad).

20

4.2.2. Sélectivité

Une évaluation de l'activité des composés a été effectuée sur d'autres isoformes de phosphodiésterases, notamment la PDE1 du muscle lisse vasculaire à l'état basal ou activé par la calmoduline, la PDE2 des cellules endothéliales vasculaires à l'état basal ou activé par le GMP cyclique, la PDE3 et la PDE5 du muscle lisse vasculaire.

25
30

Les résultats obtenus sont présentés dans les Tableaux 1-3 ci-après, où les % représentent le % d'inhibition de l'activité enzymatique produit par 10 μ moles de la molécule testée.

5

Tableau 1

Composés de formule générale (I')

Exemple	PDE4 CI_{50} (μ M) ou pourcentage d'inhibition à 10 μ M
IVa	7,7
IVb	1,5
IVc	1,5
IVe	8,8
IVf	36%
IVg	2,7
IVh	7,0
IVi	1,2
IVj	1,2
IVk	3,4
IVm	14
IVn	3,9
IVo	31%
IVp	2,9
IVd	7,7
IVr	31
IVu	2,6
IVq	0,73
IVs	0,083
IVI	11%

10

Tableau 2Composés de formule générale (I), $R_5' = H$

5

nom	PDE4 Cl_{50} (μM) ou pourcentage d'inhibition à 10 μM
tofisopam	0,68
Id (girisopam)	3,2
lb	20%
lc	12%
le	16%
lf	16%
lg	15%
lh	27%
li	21%
lj	21
la	31%
ll	24%
lm	13,6
lo	3,4

Tableau 3

Sélectivité

10

	Cl_{50} ou pourcentage d'inhibition à 10 μM				
Nom	PDE1	PDE2	PDE3	PDE4	PDE5
IVb	71%	17	4,5	1,5	38%
IVc	62%	8,5%	-	1,5	23%
IVg	50%	16%	82%	2,7	51%
IVi	69%	66%	86%	1,2	58%
IVj	70%	38%	73%	1,2	54%
IVu	46%	38%	89%	2,6	39%
Tofisopam	-	0,9	6	0,68	33
Id (girisopam)	-	4	22%	3,2	13
lo	-	11	138	3,4	17
IVq	51%	11%	63%	0,73	62%
IVs	45%	22%	59%	0,083	44%

15

L'ensemble des composés testés montre une forte activité inhibitrice de PDE4. Les molécules préférées selon l'invention présentent un excellent profil de puissance et de sélectivité vis-à-vis de la phosphodiesterase 4, dans la mesure où

ces composés inhibent de manière plus faible les autres PDE, notamment la PDE3.

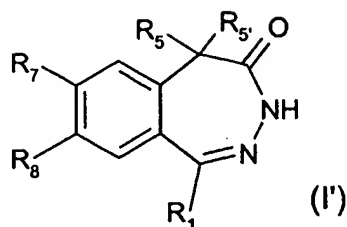
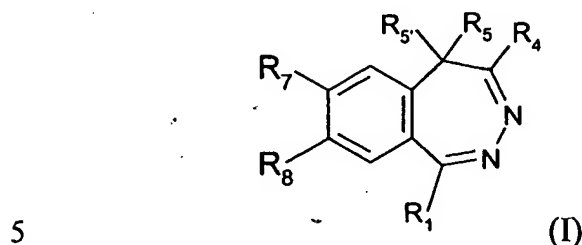
5 **EXEMPLE 5 : PROPRIETES ANTI-INFLAMMATOIRES DES COMPOSES DE L'INVENTION**

Des composés selon l'invention ont été évalués pour leurs propriétés anti-inflammatoires sur des cellules mononucléées de sang veineux de donneurs sains
10 (n=4), selon le protocole approuvé par le CCPPRB d'Alsace n° 1. Plus particulièrement, les cellules ont été incubées durant 24 heures (plaque de 24 puits) en présence de la molécule testée, après activation par du Lipopolysaccharide (LPS) de *Salmonella Abortis Equi* (5µg/ml) et par de la Phytohémagglutinine (PHA, 1µg/ml) (Cf De Groote et al., Cytokine 4, 1992,
15 239). Après incubation, les concentrations de TNFα ont été mesurées dans les surnageants de culture par méthode ELISA (Antibody Solutions, Half Moon Bay, CA, USA).

Les résultats observés montrent une inhibition marquée de manière dose-
20 dépendante de la production de TNFα et uniquement celui-ci (par rapport à l'IL1β, IL6 et IL8 qui ne sont pas significativement diminuées) par les composés testés. Par exemple, le composé IVs ramène le taux de TNFα dosé au taux basal après activation des cellules et ceci dès 1µM.

REVENDICATIONS

1. Utilisation de composés de formule générale (I) ou (I')



dans lesquelles :

10 . R₁ est un groupe (C₁-C₆) alkyle, (C₃-C₆) cycloalkyle, (C₆-C₁₈) aryle, (C₆-C₁₈)aryle(C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₆)alkyle(C₆-C₁₈)aryle, (C₅-C₁₈) hétéroaryle comportant 1 à 3 hétéroatomes, ou un groupe OR₂, SR₂ ou NR₂R₃ dans lequel (i) R₂ et R₃, indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₆) alkyle, (C₃-C₆) cycloalkyle (C₆-C₁₂) aryle, (C₅-C₁₂) hétéroaryle comportant 1 à 3 hétéroatomes ou (ii) R₂ et R₃ forment ensemble
15 une chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée ayant de 2 à 6 atomes de carbone, comportant éventuellement une ou plusieurs doubles liaisons et/ou éventuellement interrompue par un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote ;

20 . R₄ est un atome d'halogène ou un groupe (C₁-C₆) alkyle, (C₂-C₆) alkényle, (C₂-C₆) alkynyle, phényle ou un groupe OR₂, SR₂ ou NR₂R₃ dans lequel R₂ et R₃ sont tels que définis ci-dessus ;

25 . R₅ et R_{5'}, indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₆) alkyle, un groupe phényle, un groupe phényle substitué ou un groupe (C₁-C₆)alkylphényle, substitué ou non, ou, R₅ et R_{5'} forment ensemble une chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée ayant de 2 à 6

atomes de carbone, comportant éventuellement une ou plusieurs doubles liaisons et/ou éventuellement interrompue par un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote ;

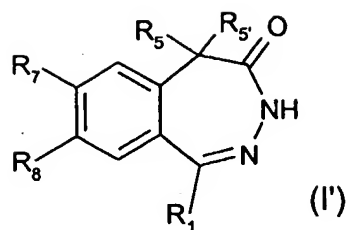
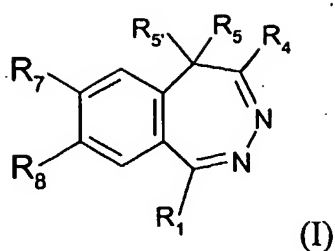
5 R₇ et R₈, indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi un atome d'hydrogène et un groupe OR₂, R₂ étant tel que défini ci-avant,

les groupes alkyle, cycloalkyle, aryle, hétéroaryle, alkényle, alkynyle et la chaîne hydrocarbonée définie ci-dessus étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis de préférence parmi un
10 atome d'halogène, un groupe OH, =O, NO₂, NH₂, CN, COOH, CF₃, un groupe (C₁-C₆) alkoxy et un groupe NHCOR₂ ou CONR₂R₃, dans lequel R₂ et R₃ sont tels que définis ci-avant,

pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à l'inhibition
15 d'une phosphodiesterase des nucléotides cycliques, notamment de la phosphodiesterase 4 (PDE4).

2. Composé de formule générale (I) ou (I') telle que définie dans la revendication 1, dans laquelle R₄, R₅, R_{5'}, R₇ et R₈ sont tels que définis à la revendication 1 et
20 R₁ est un groupe (C₁-C₆) alkyle, (C₃-C₆) cycloalkyle, (C₁-C₆)alkyle(C₆-C₁₈)aryle, (C₅-C₁₈) hétéroaryle comportant 1 à 3 hétéroatomes, ou un groupe OR₂, SR₂ ou NR₂R₃ dans lequel (i) R₂ et R₃, indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₆) alkyle, (C₃-C₆) cycloalkyle (C₆-C₁₂) aryle, (C₅-C₁₂) hétéroaryle comportant 1 à 3 hétéroatomes ou (ii) R₂ et R₃
25 forment ensemble une chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée ayant de 2 à 6 atomes de carbone, comportant éventuellement une ou plusieurs doubles liaisons et/ou éventuellement interrompue par un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote.

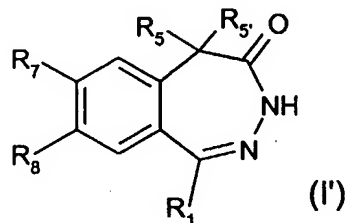
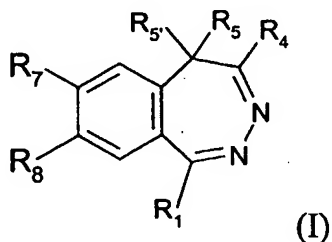
3. Composé de formule générale (I) ou (I')



- dans laquelle R_1 , R_4 , R_5 , R_5' , R_7 et R_8 sont tels que définis à la revendication 1, à l'exclusion des composés de formule (I) dans laquelle R_5 représente un radical (C₁-C₆) alkyle ou phényl substitué et R_5' représente un atome d'hydrogène et à l'exclusion des composés de formule (I) dans laquelle R_5 et R_5' représentent simultanément un atome d'hydrogène, notamment lorsque R_7 et R_8 représentent un groupe méthoxy et R_1 représente un groupe diéthoxyphényle ou 3-chlorophényle.

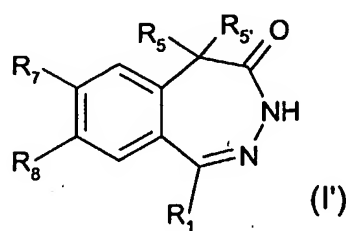
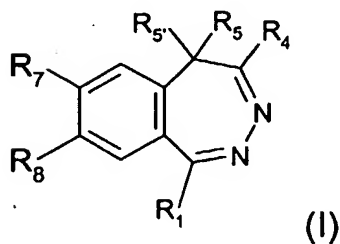
10

4. Composé de formule générale (I) ou (I')



- 15 dans laquelle R_4 , R_5 , R_5' , R_7 et R_8 sont tels que définis à la revendication 1 et R_1 est un groupe hétéroaryle.

5. Composé de formule générale (I) ou (I')



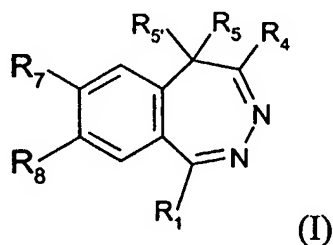
dans laquelle R_1 , R_4 , R_5 et R'_5 sont tels que définis à la revendication 1 et R_7 et R_8 représentent un groupe éthoxy, à l'exception du composé 1-(2-chlorophényl)-4-méthyl-7,8-diéthoxy-5H-2,3-benzodiazépine.

5

6. Composé selon la revendication 5 de formule (I) dans laquelle R_4 et R_5 représentent un atome d'hydrogène ou un radical (C1-C6) alkyle, R_4 et R_5 n'étant pas simultanément un atome d'hydrogène, R_5 représentant de préférence un radical (C1-C6) alkyle.

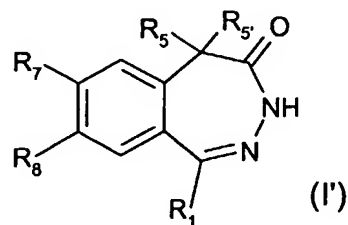
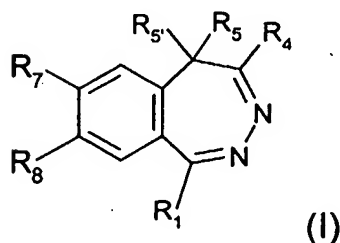
10

7. Composé de formule générale (I)



15 dans laquelle R_1 , R_5 , R'_5 , R_7 et R_8 sont tels que définis à la revendication 1 et R_4 est un atome d'halogène, (C₂-C₆) alkényle, (C₂-C₆) alkynyle, phényle ou un groupe OR_2 , SR_2 ou NR_2R_3 dans lequel R_2 et R_3 sont tels que définis dans la revendication 1.

20 8. Composé de formule générale (I) ou (I')



dans laquelle R_4 , R_5 , R'_5 , R_7 et R_8 sont tels que définis à la revendication 1 et R_1 est (i) un groupe (C_1 - C_6) alkyle, (C_3 - C_6) cycloalkyle, (C_5 - C_{12}) hétéroaryle comportant 1 à 3 hétéroatomes, ou (ii) un groupe OR_2 , SR_2 ou NR_2R_3 dans lequel R_2 et R_3 sont tels que définis dans la revendication 1.

5

9. Composé de formule générale (I) tel que défini dans la revendication 1, caractérisé en ce que R_4 est choisi parmi un atome d'halogène de préférence chlore, un groupe (C_2 - C_6) alkynyle, et un groupe NR_2R_3 dans lequel (i) R_2 et R_3 indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi un atome d'hydrogène, un
10 groupe (C_1 - C_6) alkyle, (C_1 - C_6) hydroxyalkyle ou (ii) R_2 et R_3 forment ensemble une chaîne de formule $-(CH_2)_m-(O)_n-(CH_2)_2-$ dans laquelle m est un nombre entier de 2 à 3 et n est égal à 0 ou 1.

10. Composé de formule générale (I) tel que défini dans la revendication 1,
15 caractérisé en ce que R_4 représente le groupe NR_2R_3 dans lequel (i) R_2 représente un atome d'hydrogène et R_3 est choisi parmi un groupe (C_1 - C_6) alkyle et (C_1 - C_6) hydroxyalkyle ou (ii) R_2 et R_3 forment ensemble une chaîne de formule $(CH_2)_m-(O)_n-(CH_2)_2$ dans laquelle m est un nombre entier de 2 à 3, de préférence égal à 2, et n est égal à 0 ou 1.

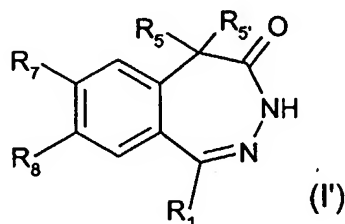
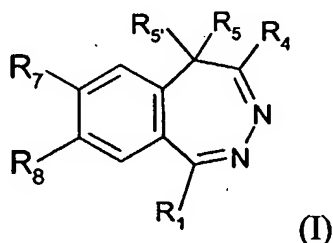
20

11. Composé de formule générale (I') telle que définie dans la revendication 1, caractérisé en ce que R_1 est un groupe phényle substitué ou un groupe naphthyle éventuellement substitué.

25 12. Composé de formule générale (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que R_1 est un groupe phényle non substitué, R_4 est un halogène, un groupe (C_2 - C_6) alkyle, (C_2 - C_6) alkynyle, ou un groupe NR_2R_3 dans lequel (i) R_2 et R_3 , indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi un atome d'hydrogène ou un

groupe (C₁-C₆) alkyle ou (ii) R₂ et R₃ forment ensemble un groupe (CH₂)_n, n étant un entier compris entre 3 et 6 inclus ou un groupe (CH₂)₂O(CH₂)₂, R₅ et R₅' sont un atome d'hydrogène et R₇ et R₈ représentent un groupe OMe.

5 13. Composé de formule générale (I) ou (I')



dans laquelle R₁ est un groupe hétéroaryle, R₇ et R₈ représentent un groupe éthoxy, et R₄, R₅ et R₅' sont tels que définis à la revendication 1.

14. Composé selon la revendication 13, caractérisé en ce que R₄ est un groupe (C₁-C₃)alkyle, R₅ est un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₃)alkyle, et R₅' est un atome d'hydrogène.

15

15. Composé selon l'une des revendications 2 à 14 choisi parmi les composés suivants :

- 7,8-diméthoxy-1-(2-naphthyl)-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,
- 1-(4-chlorophényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,
- 20 -7,8-diméthoxy-1-(4-phénylphényl)-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,
- 1-(5-chloro-2-naphtyl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,
- 1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,
- 1-(3-chlorophényl)-7,8-diéthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,
- 1-(benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-5-éthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-
- 25 one,
- 7,8-diméthoxy-1-(3-phénylphényl)-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,
- 1-(benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-5-éthyl-4-méthyl-5*H*-2,3-benzodiazépine,

-1-(benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-4-méthyl-5*H*-2,3-benzodiazépine,
1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-5-*n*-propyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-
benzodiazépin-4-one,

1-(cinnamyl)-7,8-diéthoxy-5-éthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one

5 7,8-diéthoxy-5-éthyl-1-(2-fluorophényl)-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one

1-(2-chlorophényl)-7,8-diéthoxy-5-éthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one

7,8-diéthoxy-5-éthyl-1-(2-hydroxyphényl)-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one

7,8-diéthoxy-5-éthyl-1-(2-méthoxyphényl)-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one

1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-4-méthyl-5-*n*-propyl-5*H*-2,3-benzodiazépine

1-(cinnamyl)-7,8-diéthoxy-5-éthyl-4-méthyl-5*H*-2,3-benzodiazépine

15 7,8-diéthoxy-5-éthyl-1-(2-fluorophényl)-4-méthyl-5*H*-2,3-benzodiazépine

1-(2-chlorophényl)-7,8-diéthoxy-5-éthyl-4-méthyl-5*H*-2,3-benzodiazépine

7,8-diéthoxy-5-éthyl-1-(2-hydroxyphényl)-4-méthyl-5*H*-2,3-benzodiazépine

7,8-diéthoxy-5-éthyl-1-(2-méthoxyphényl)-4-méthyl-5*H*-2,3-benzodiazépine

ainsi que leurs sels.

20

16. Composition comprenant un composé selon l'une des revendications 2 à 15 et un véhicule ou un excipient acceptable sur le plan pharmaceutique.

25

17. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 2 à 15 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement d'une pathologie du système nerveux central.

18. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 2 à 15 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de la neuro-inflammation.

30

19. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 2 à 15 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de la dépression.

20. Procédé de préparation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 15, comprenant la réaction d'un composé de formule (I) dans laquelle R_4 est un atome de chlore avec :

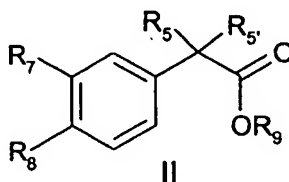
- lorsque R_4 est un groupe NR_2R_3 , un composé de formule HNR_3R_4 , dans un solvant protique à température ambiante ;
- lorsque R_4 est un groupe (C_1-C_6) alkyle, un composé de formule R_4Li , dans un solvant anhydre à une température comprise entre -20 et -80 °C ;
- lorsque R_4 est un groupe (C_1-C_6) alkényle, un composé de formule 1-alkénylcatécholborane, en présence d'un catalyseur au palladium, dans un solvant de type acétonitrile, à température comprise entre 50 et 80 °C ;
- lorsque R_4 dans la formule du produit final est un groupe (C_1-C_6) alkyn-1-yle, par réaction avec un composé de formule R_4H en présence d'iodure de cuivre, de chlorure de palladium, de triphényl phosphine et d'une base ;
- lorsque R_4 dans la formule du produit final est un groupe (C_6-C_{12}) aryle, par réaction avec un composé de formule $R_4B(OH)_2$, de phosphate de potassium et de *tétrakis*-(triphénylphosphine)Pd(0), à une température comprise entre 80 et 120 °C, de préférence aux environs de 100 °C ;
- lorsque R_4 dans la formule du produit final est un groupe OR_2 , par réaction avec un alcool de formule HOR_2 à température ambiante ;
- lorsque R_4 dans la formule du produit final est un groupe SR_2 , par réaction avec un thiol de formule R_4SH ; ou
- lorsque R_4 dans la formule du produit final est un groupe SH , en traitant les composés où R_4 est un groupe OH par le réactif de Lawesson.

21. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle R_4 représente un atome de chlore, comprenant la réaction d'un composé de formule (I') tel que défini dans la revendication 1 avec $POCl_3$.

22. Procédé de préparation d'un composé de formule générale (I') selon la revendication 1, comprenant les étapes suivantes :

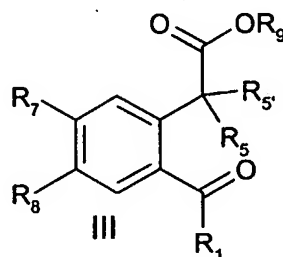
- réaction d' un composé de formule générale (II)

5



dans laquelle R_5 , $R_{5'}$, R_7 et R_8 sont tels que définis dans la revendication 1 et R_9 représente un groupe alkyle en C_1 - C_4 , de préférence méthyle, avec un composé comprenant un groupe acylant de formule R_1CO pour obtenir un composé de formule (III)

10



15 dans laquelle R_1 , R_5 , $R_{5'}$, R_7 et R_8 sont tels que définis dans la revendication 1; et

- réaction du composé de formule (III) avec l'hydrazine pour obtenir un composé de formule (I') dans laquelle R_1 , R_5 , $R_{5'}$, R_7 et R_8 sont tels que définis dans la revendication 1.

20